

Aus der wissenschaftlichen Einrichtung WE 10-03
RADIOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DER DEKORPORIERUNG VON RADIOAKTIVEN METALLIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
WINFRIED BERNER
aus Berlin

1973

Aus der wissenschaftlichen Einrichtung WE 10-03
RADIOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DER DEKORPORIERUNG VON RADIOAKTIVEN METALLIONEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

medizinischen Fachbereichen der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

WINFRIED BERNER

aus Berlin

Referent : Professor Dr. Alexander Kaul

Korreferent : Professor Dr. Dieter Glaubitt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am : 28.3.1973

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	5
2.	MATERIAL UND METHODIK	8
2.1	Haltung der Versuchstiere	8
2.2	Reagentien	8
2.3	Durchführung der Tierversuche	9
2.4	Meßgeräte	10
2.5	Messung der Radionuklide	11
2.6	Fehlerberechnung	16
2.7	Auswertungen der Meßergebnisse	17
3.	ERGEBNISSE	24
3.1	Effektive Halbwertszeiten	24
3.1.1	^{57}Co	25
3.1.2	^{65}Zn	26
3.1.3	^{203}Hg	28
3.2	Dosisberechnung	29
4.	DISKUSSION	32
5.	ZUSAMMENFASSUNG	36
6.	ANHANG	37
6.1	Kurven des Retentionsverlaufes der Radionuklide	37
6.1.1	^{57}Co	38
6.1.2	^{65}Zn	43
6.1.3	^{203}Hg	48
6.2	Tabellen	53
7.	LITERATUR	59



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG.

Mit der Inkorporierung radioaktiver Metallionen ist der Körper einer bestimmten Strahlenbelastung ausgesetzt. Diese wird nach der Inkorporierung durch Ausscheidung der radioaktiven Metallionen aus dem Körper und durch den physikalischen Zerfall der Radionuklide ständig geringer. Eine stärkere Reduktion der Strahlenbelastung läßt sich durch Ausscheidungsintensivierung der radioaktiven Metallionen erzielen, was man auf verschiedene Arten erreichen kann (1). Die Therapie mit Chelatbildnern hat sich dabei als eine der wirksamsten ergeben.

Chelate sind Komplexe von besonders hoher Stabilität, in denen Metallionen anderen endogenen Akzeptoren entzogen sind und damit leichter ausgeschieden werden können. Von den Chelatbildnern sind die ÄDTA (Äthylendiamintetra-Essigsäure) und die DTPA (Diäthylentriaminpenta-Essigsäure) die bekanntesten, die ihrem Strukturaufbau nach zu den Polyaminocarboxylsäuren gehören. Sie besitzen eine hohe Affinität zu einer großen Zahl verschiedener Metallionen und zeichnen sich durch einen relativ großen therapeutischen Index aus.

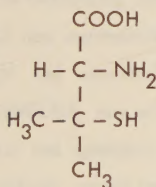


Abb. 1 : Strukturformel
des D - Penicillamins

Zu den sulfhydrylhaltigen Verbindungen gehört Penicillamin (2-Amino-3-mercapto-3-methyl-butteräure = β, β -Dimethylcystein), das in zwei stereoisomeren Formen auftritt, die jeweils unterschiedliche Wirkungen zeigen. So wird L-Penicillamin als aminosäure-analoge Verbindung in Proteine eingebaut und zeigt eine Wachstumshemmung (2, 3). Im Gegensatz dazu führt D-Penicillamin zu einer Wachstumsförderung (4, 5); außerdem ist es weitaus weniger toxisch als die L-Form (6).

Versuche an Küken zeigten, daß D-Penicillamin in Verbindung mit Kupfer als Wuchsstoff wirksam zu sein scheint (4, 5). WALSHE (7, 8) nutzte als erster

die Kupfer chelierenden Eigenschaften zur Therapie der hepatozerebralen Degeneration (M. WILSON) aus; heute gilt D-Penicillamin als das Mittel der Wahl (9-14). Aufgrund der depolymerisierenden Wirkung auf Makroglobuline wird D-Penicillamin in der Therapie der chronischen Polyarthrits verwendet (15 - 25). RUIZ - TORRES (26) zeigte, daß D-Penicillamin die Kollagensynthese indirekt hemmen kann, weshalb man es auch bei der Behandlung der chronisch aggressiven Hepatitis (27 - 29) und der Sklerodermie (30) benutzt. Bei der Cystinurie und bei Cystinsteinen führte D-Penicillamin in einem Teil der Fälle zu einer Auflösung der Steine (31-36).

Bereits BUECHL und WIEMANN (37) wiesen auf die Möglichkeit hin, daß Penicillo- und Penillosäure Vorstufen des Penicillamins sind, was von SCHÜßLER (38) nachgewiesen werden konnte. BÖHME und CATSCH (39) bestätigten dies ebenfalls, indem sie die Wirkungen der drei Substanzen auf die Dekorporierung von ⁶⁰Co verglichen. Eine eventuelle Prophylaxe von Schwermetallintoxikationen durch Gabe von Penicillo- und Penillosäure wurde in Erwägung gezogen.

Untersuchungen von LÉ (40) zeigten, daß D-Penicillamin gegenüber anderen Chelatbildnern eine stärkere Wirkung hinsichtlich der Elimination von Co besitzt. SCHMAHL (41) berichtete über mehrere Zinknebelintoxikationen bei Menschen, die durch D-Penicillamin gebessert worden sind. Versuche von APOSHIAN (42) ergaben, daß D-Penicillamin Ratten gegen den letalen Ausgang bei Verabreichung von Quecksilberchlorid schützen kann und auch bei oraler Applikation wirksam ist (43). NIGROVIC (44) weist auf den unterschiedlichen Dekorporationsgrad von trägerfreien und isotopisch verdünnten Quecksilberlösungen durch Chelatbildner hin. Im allgemeinen liegen radioaktive Lösungen in Form der trägerfreien bzw. der trägerarmen Lösung vor, so daß man bei der Betrachtung der Strahlenbelastung durch inkorporierte radioaktive Metallionen von trägerfreien Lösungen ausgehen kann.

Zur Beantwortung der Frage nach der Möglichkeit der Reduktion der Strahlenbelastung durch Verabreichung von Chelatbildnern ist es erforderlich, Dosisberechnungen für Kontrolltiere und mit Chelatbildnern behandelte Tiere durchzuführen. Hierzu ist die Kenntnis der biokinetischen Daten der Radionuklide

Voraussetzung, die experimentell zu bestimmen sind.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb die Kinetik der Ausscheidung und Verteilung von $^{57}\text{Co}^{2+}$, $^{65}\text{Zn}^{2+}$ und $^{203}\text{Hg}^{2+}$ an der Ratte unter Gabe von D-Penicillamin zu verschiedenen Zeiten nach der Inkorporierung der Radionuklide untersucht. Nach Übertragung der tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen wird eine Dosisberechnung vorgenommen.

2. MATERIAL und METHODIK.

2.1 Haltung der Versuchstiere:

Bei der Haltung der Versuchstiere wurde sogenannten exogenen und endogenen Faktoren Rechnung getragen, die von Einfluß auf die Ergebnisse der Untersuchungen zur Kinetik der Verteilung und Ausscheidung von ^{57}Co , ^{65}Zn und ^{203}Hg sein konnten.

Nach Gärtner (45) sind unter exogenen Faktoren in der Versuchstierhaltung Fütterung, Klima, Licht, Krankheiten und Soziologie zu verstehen. Die endogenen Faktoren umfassen die Genetik, endogene Rhythmik, Geschlechtsunterschiede und Speziesbesonderheiten.

Die exogenen Faktoren wurden wie folgt gewählt:

Fütterung: Gefüttert wurde ein Brei (35 - 40 g/Tag), der aus in Leitungswasser aufgelöstem Altromin R-10 bestand.

Klima und Soziologie: Die Tiere waren einzeln in Stoffwechselkäfigen untergebracht; Urin und Kot wurde getrennt aufgefangen, um eine Kontaminierung des Felles oder eine erneute Inkorporierung durch Fäkalien zu verhindern. Die Käfige standen in einem klimatisierten Raum bei $22^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$, 45 % relativer Luftfeuchtigkeit und atmosphärischem Luftdruck.

Licht: Tageslicht

Krankheiten: Es wurden keine Krankheiten am lebenden Tier sowie nach der Sektion beobachtet.

Von den endogenen Faktoren wurden nur die Genetik und Geschlechtsunterschiede berücksichtigt. Ihnen wurde Rechnung getragen, indem die Versuche nur mit weiblichen Ratten des Stammes Wistar mit einem mittleren Körpergewicht von 172 ± 23 g durchgeführt wurden.

2.2 Reagentien:

Radionuklide: Die Radionuklidlösungen wurden vom Radiochemical Centre Amersham bezogen. Sie wurden mit physiologischer NaCl - Lösung verdünnt und mit 1 n HCl auf pH 3 eingestellt.

^{57}Co : $^{57}\text{CoCl}_2$ - Lösung
spezifische Aktivität: 8,55 Ci/mg Co
injizierte Menge: ca. 13 μCi in 0,3 ml

^{65}Zn : $^{65}\text{ZnCl}_2$ - Lösung
spezifische Aktivität: 0,1 Ci/mg Zn
injizierte Menge: ca. 11 μCi in 0,3 ml

^{203}Hg : $^{203}\text{HgCl}_2$ - Lösung
spezifische Aktivität: größer als 0,3 mCi/mg Hg
injizierte Menge: ca. 5,7 μCi in 0,3 ml

Diese Lösungen wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 gemischt und bei den Versuchen als Applikationslösung verwendet. Im folgenden wird diese Lösung als Radionuklidlösung bezeichnet.

Penicillamin: Penicillamin Base (D- β , β -Dimethylcystein) wurde von der Firma E. HEYL, Berlin, bezogen und ist unter dem Namen METALCAPTASE im Handel. Es wurde in physiologischer NaCl - Lösung gelöst und mit NaHCO_3 auf pH 6,8 eingestellt. Die Konzentration betrug 400 μmol PA (Penicillamin)/ml oder 59,7 mg PA/ml.

2.3 Durchführung der Tierversuche.

Die Tiere bekamen eine einmalige Injektion von 0,9 ml der Radionuklidlösung und zu verschiedenen Zeiten Injektionen des Chelatbildners D-Penicillamin (PA) von jeweils 200 μmol in 0,5 ml Lösung. Sämtliche Injektionen wurden in die Schwanzvene gegeben. Es wurden folgende Gruppen gebildet:

Tiergruppe	Anzahl der Tiere	Zeitabstände der Penicillamingabe	
		vor Injektion der Radionuklidlösung	nach
Kontrolle	80	—	—
A	40	—	5 min
B	20	—	5 min, 200 Std
C	40	5 min	—
D	10	—	5 min, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344 Std

2 min nach der Radionuklidinjektion wurde eine Gleichverteilung im Körper der Ratte angenommen und die gemessene Gesamtkörperradioaktivität gleich 100 % gesetzt. Der weitere zeitliche Verlauf der Gesamtkörperaktivität wurde dann bis zu 650 Std. nach der Radionuklidinjektion verfolgt.

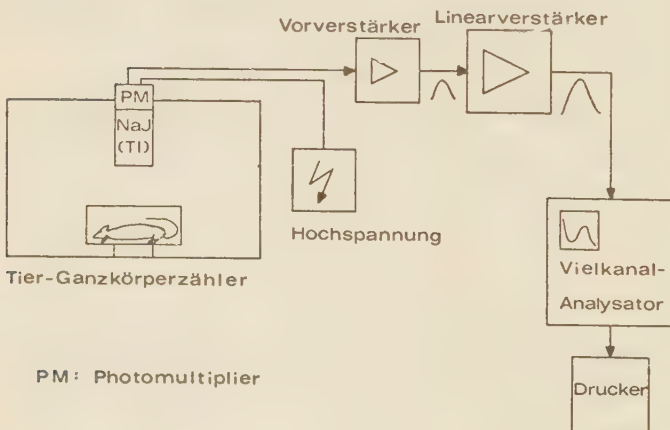
Urin und Kot wurden in den ersten Tagen über 24 Std., später über längere Zeiträume hinweg gesammelt, wobei dann der Mittelwert über die Sammelperiode gebildet wurde.

Zwischen 1 bis 650 Std. nach der Radionuklidinjektion wurden die Tiere nach einer Äthernarkose durch Dekapitation getötet und ausgeblutet. Vom anschließend heparinisierten Blut wurde 1 ml, von den Organen die Leber, Niere und Milz gemessen. Von der Muskulatur wurde der M.quadrizeps, vom Skelett der Femur gemessen, wobei nach HAGEMANN (46) die gesamte Muskulatur zu 45 % des Körpergewichtes angenommen und das Skelett dem 20-fachen eines Femurs gleichgesetzt wurde.

2.4 Meßgeräte.

Die Gesamtkörperradioaktivität wurde in einem Tier-Ganzkörperzähler gemessen, der ein mit Bleiwänden von 5 cm Wandstärke völlig abgeschirmter Raum ist. In der Mitte des Deckels befindet sich ein NaJ(Tl)-Kristall (3" ϕ · 3"), der in der Höhe

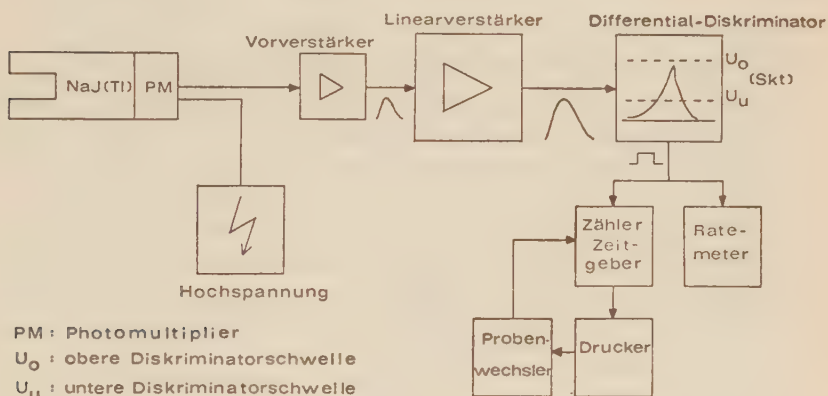
Abb.2: Blockschaltbild der Meßanordnung des Tier - Ganzkörperzählers



verstellbar ist. Zur Impulshöhenanalyse wird ein Vielkanal-Impulshöhenanalysator verwendet. In Abb. 2 ist der Versuchsaufbau schematisch dargestellt.

Die Organe sowie Urin und Kot wurden in Reagenzgläsern nach Bestimmung der Füllhöhe in einem Probenwechsler (Gamma/guard 150; Firma Tracerlap) gemessen. In Abb. 3 ist der elektronische Aufbau der Meßanordnung angegeben.

Abb. 3: Blockschaltbild der Meßanordnung zur Bestimmung der Organradioaktivität



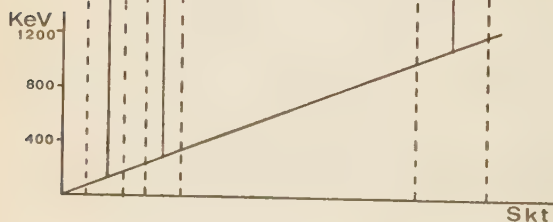
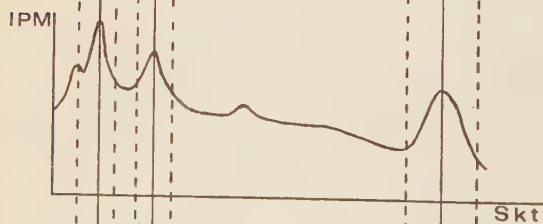
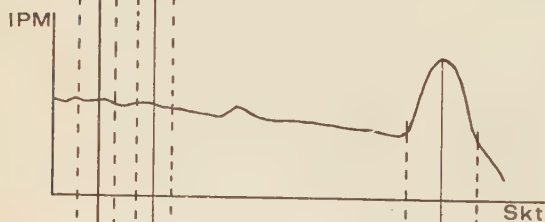
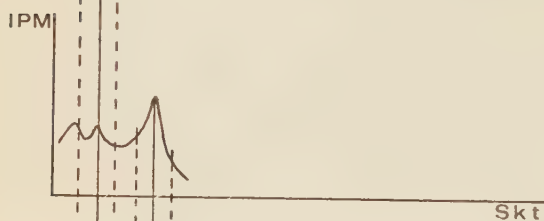
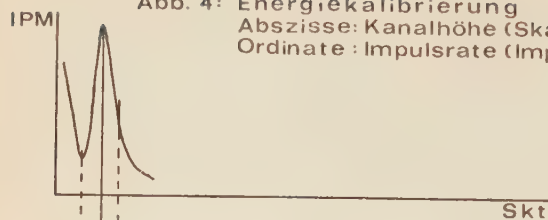
2.5 Messung der Radionuklide.

Auf Grund der unterschiedlichen Zerfallsenergien (^{57}Co : 122 KeV, ^{203}Hg : 279 KeV, ^{65}Zn : 1114 KeV), ist es möglich, alle drei Radionuklide simultan in einem Spektrum getrennt zu erfassen (siehe Abb. 4). Die Radionuklide wurden in folgenden Energiebereichen gemessen:

^{57}Co :	60 - 175 KeV
^{203}Hg :	230 - 335 KeV
^{65}Zn :	1000 - 1215 KeV

Nach der Energiekalibrierung wurde eine Aktivitätskalibrierung für jedes der drei Radionuklide vorgenommen und die Abhängigkeit der Kalibrierungsfaktoren und der Streuquanten-Korrekturfaktoren von der Kristallhöhe über dem Boden der Meßkammer des Tier-Ganzkörperzählers bzw. der Füllhöhe der Probe im Bohr-

Abb. 4: Energiekalibrierung
Abszisse: Kanalhöhe (Skalenteile, Skt)
Ordinate: Impulsrate (Imp./min, IPM)



Die Leber war mit 18,3 % das Organ der größten ^{65}Zn -Aufnahme. Die effektive Halbwertszeit betrug in der Kontrollgruppe $T_1 = 578 \text{ h}$ ($Q_1 = 11,3 \%$) und $T_2 = 30,1 \text{ h}$ ($Q_2 = 88,7 \%$), in den Gruppen A und B: $T_1 = 279 \text{ h}$ ($Q_1 = 14,8 \%$) bzw. $T_1 = 267 \text{ h}$ ($Q_1 = 15,4 \%$) und bei beiden $T_2 = 28,8 \text{ h}$ ($Q_2 = 85,2 \%$) bzw. $Q_2 = 84,6 \%$). Die Speichermaxima lagen etwas über 16 %. Die Injektion des Chelatbildners vor der Inkorporierung des ^{65}Zn bewirkte eine Senkung der Zn-Ablagerung in der Leber auf 4,7 %, die mit $T_1 = 223 \text{ h}$ ($Q_1 = 31,5 \%$) und $T_2 = 113 \text{ h}$ ($Q_2 = 68,5 \%$) abnahm.

In den Organen Muskulatur und Skelett nahm der Zn - Gehalt erst allmählich zu. Eine Differenz von drei Exponentialfunktionen beschrieb den Retentionsverlauf. Bei den Kontrolltieren wurde in der Muskulatur das Speichermaximum mit 13,4 % nach 120 Std. erreicht. Die effektiven Halbwertszeiten betrugen $T_1 = 408 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 69,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -51,9 \%$) und $T_3 = 1,73 \text{ h}$ ($Q_3 = -48,1 \%$).

Die Injektion des Chelatbildners unmittelbar nach Inkorporierung des ^{65}Zn (Gruppe A) zeigte bei der Muskulatur eine geringere Speicherung von max. 10 %, die nach 65 Std. erreicht war. Die effektiven Halbwertszeiten ergaben sich zu $T_1 = 396 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 86,7 \text{ h}$ ($Q_2 = -24,1 \%$) und $T_3 = 6,93 \text{ h}$ ($Q_3 = -75,9 \%$), die in der Gruppe B zu $T_1 = 325 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 85,6 \text{ h}$ ($Q_2 = -23,3 \%$) und $T_3 = 6,93 \text{ h}$ ($Q_3 = -76,7 \%$). In der Gruppe C war die Anreicherung von Zn noch geringer; sie betrug nach 112 Std. 8 %. Die effektiven Halbwertszeiten sind mit $T_1 = 239 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 49,5 \text{ h}$ ($Q_2 = -64,5 \%$) und $T_3 = 5,46 \text{ h}$ ($Q_3 = -35,5 \%$) ermittelt worden.

Das Skelett ist das Organ mit der größten Retentionsdauer. Einem langsamen Anstieg des Zn - Gehaltes, der nach 186 Std. sein Maximum von 9 % in der Kontrollgruppe erreicht hatte, folgte ein noch weitaus langsamerer Abfall: $T_1 = 2311 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 43,2 \text{ h}$ ($Q_2 = -54,5 \%$) und $T_3 = 1,84 \text{ h}$ ($Q_3 = -45,5 \%$). In den Gruppen A und B lag das Speichermaximum bei 5,6 % und wurde nach 138 Std. erreicht (Gruppe A: $T_1 = 1386 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 36,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -41,7 \%$) und $T_3 = 2,31 \text{ h}$ ($Q_3 = -58,3 \%$) - Gruppe B: $T_1 = 1260 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 36,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -40,5 \%$) und $T_3 = 2,31 \text{ h}$ ($Q_3 = -59,5 \%$). Verabreicht man Penicillamin vor der Inkorporierung von ^{65}Zn , so wird dieses sofort stetig ausgeschieden: $T_1 = 1191 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$).

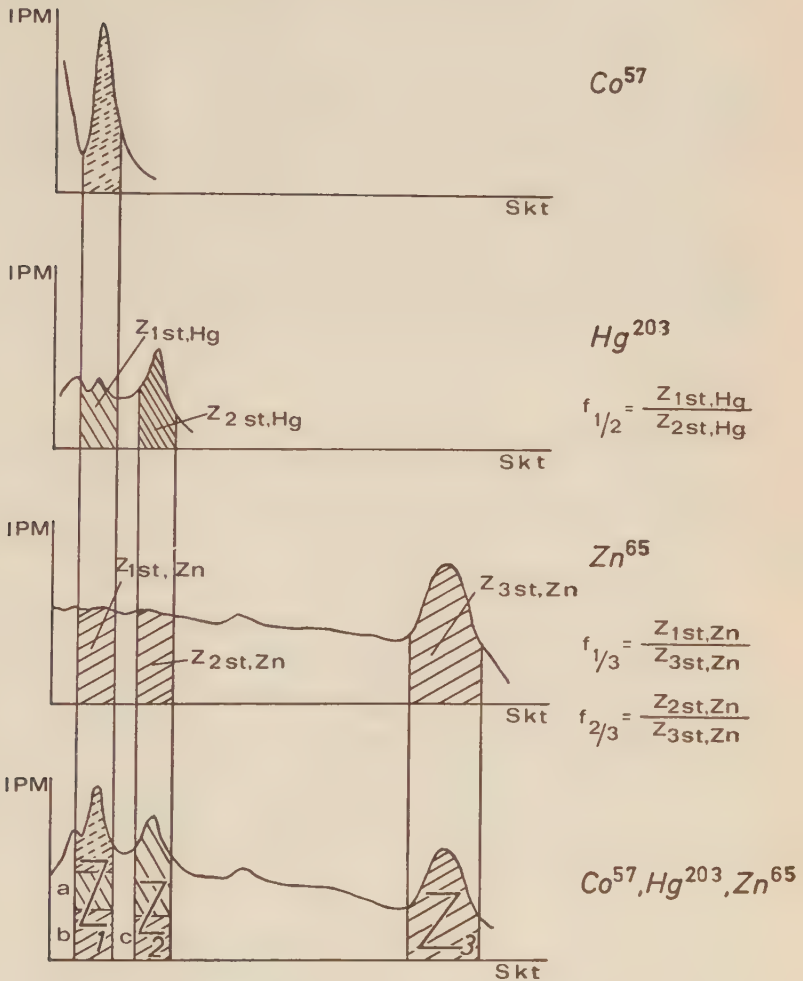
3.1.3 ^{203}Hg

Der Verlauf der Gesamtkörperretention von ^{203}Hg liegt zwischen dem von ^{57}Co und ^{65}Zn . In der Kontrollgruppe wurden die beiden Komponenten der effektiven Halbwertszeit mit $T_1 = 458 \text{ h}$ ($Q_1 = 81,4 \%$) und $T_2 = 40,8 \text{ h}$ ($Q_2 = 18,6 \%$) ermittelt. RAHOLA (49) gibt die lange Komponente der effektiven Halbwertszeit nach oraler Gabe von ^{203}Hg mit $T = 532 \text{ h}$ an. In der Gruppe A erhielt man $T_1 = 376 \text{ h}$ ($Q_1 = 63,7 \%$), $T_2 = 13,1 \text{ h}$ ($Q_2 = 36,3 \%$), in der Gruppe B $T_1 = 407 \text{ h}$ ($Q_1 = 66,3 \%$), $T_2 = 13,9 \text{ h}$ ($Q_2 = 33,7 \%$) und in der Gruppe C $T_1 = 348 \text{ h}$ ($Q_1 = 65 \%$) und $T_2 = 13,9 \text{ h}$ ($Q_2 = 35 \%$).

Die Niere ist das Organ mit der größten Hg-Aufnahme. Das Maximum der Speicherung wurde mit 36% nach 95 Stunden erreicht. Zur rechnerischen Erfassung des Radioaktivitätsverlaufes wurde eine Differenz von drei Exponentialfunktionen zugrunde gelegt, und die effektive Halbwertszeit der Kontrollgruppe mit $T_1 = 438 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 47,5 \text{ h}$ ($Q_2 = -42,7 \%$) und $T_3 = 0,58 \text{ h}$ ($Q_3 = -47,3 \%$) bestimmt. Bei den Gruppen A und B lagen die Speicherungsmaxima mit 33% bei etwa 35 h. Die Komponenten betrugen $T_1 = 395 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 53,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -10,5 \%$) und $T_3 = 6,3 \text{ h}$ ($Q_3 = -89,5 \%$) für die Gruppe A und für die Gruppe B $T_1 = 379 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 53,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -10,5 \%$) und $T_3 = 6,3 \text{ h}$ ($Q_3 = -89,5 \%$). Bei der Gruppe C streuten die Retentionswerte dermaßen, daß die Annahme nur einer Exponentialfunktion ausreichend erschien ($T = 315 \text{ h}$, $Q = 100 \%$).

Einen Vergleich der Effektivitäten der Dekorporierung durch Penicillamin mit den einzelnen Metallionen zeigt Tabelle 1. Es wird die nach 530 h gemessene Radioaktivität im Gesamtkörper (ausgedrückt in Prozent der injizierten Aktivität) mit der bei den Kontrolltieren zu diesem Zeitpunkt vorhandenen prozentualen Aktivität verglichen. Der Gehalt an ^{57}Co im Gesamtkörper der Tiere in der Gruppe A beträgt nach 530 h 21 % von dem der Kontrolltiere, in der Gruppe B 22 %, in der Gruppe C 8 % und in der Gruppe D 18 %. Beim ^{65}Zn ergibt sich eine Gesamtkörperradioaktivität in der Gruppe A von 53 % der Kontrolltiere, in der Gruppe B von 46 %, in der Gruppe C von 30 % und in der Gruppe D von 41 %. Der Dekorporierungswirkungsgrad von Penicillamin war für ^{203}Hg am geringsten; er betrug in der Gruppe A 73 %, in der Gruppe B 82 % und in der Gruppe C 63 %.

Abb. 7 : Bestimmung der Streuquanten -
Korrekturfaktoren $f_{1/2}, f_{1/3}, f_{2/3}$.



$$a = f_{1/3} \cdot Z_3$$

$$b = f_{1/2} \cdot (Z_2 - f_{2/3} \cdot Z_3)$$

$$c = f_{2/3} \cdot Z_3$$

2.6 Fehlerberechnung.

Die Berechnungen der Radioaktivität im Gesamtkörper und in den Organen sind mit unterschiedlichen Fehlern behaftet. Die Bestimmung der Gesamtkörperradioaktivität erfolgte durch Messung der Tiere im Tier-Ganzkörperzähler, während die Bestimmung der im Verhältnis zur injizierten Aktivität in den Organen vorhandenen Radioaktivität einmal durch Messung im Tier-Ganzkörperzähler zum Zeitpunkt der Injektion und dann durch Messung der Organe im Bohrloch-Kristall durchgeführt wurde. Der Fehler wird daher bei der Angabe der Gesamtkörperradioaktivität kleiner sein als bei der Angabe der Organverteilung. Sind die Fehler voneinander unabhängig, dann ergibt sich der Gesamtfehler einer Messung nach dem Gesetz der Fehlerfortpflanzung aus der Wurzel der Summe der Quadrate der Einzelfehler. Alle betrachteten Fehler werden als Standardabweichung mit der Vertrauensgrenze 1σ angegeben.

Tier-Ganzkörperzähler: Jede Meßanordnung, unabhängig welche Radionuklide man mißt, hat einen Meßplatzfehler. Für den Tier-Ganzkörperzähler resultiert dieser aus der täglichen Energiekalibrierung und den geometrischen Ungenauigkeiten der Käfige, in denen die Ratten gemessen wurden, sowie aus der Käfigaufstellung während der Messung. Der Meßplatzfehler wurde zu 0,9 % bestimmt.

Es kommen nun mit der Messung von Radionukliden weitere Fehler hinzu, die einmal von der Genauigkeit der Aktivitätsangabe der Standardlösung selbst und dann von der Art der Messung (Einzel- oder Mischspektrum) abhängen. Zur Aktivitätskalibrierung des Tier-Ganzkörperzählers wird zuerst die Aktivitätskalibrierung des Bohrloch-Kristalles mit Standardlösungen der einzelnen Radionuklide durchgeführt (siehe weiter unten). In einem zweiten Schritt bestimmt man die Aktivität der Injektionslösung durch Abpipettieren einer Probe im Bohrloch-Kristall.

Von jeweils einer der Radionuklidlösungen (^{57}Co , ^{65}Zn , ^{203}Hg) wurde eine definierte Aktivität Ratten in die Schwanzvene injiziert, welche nach 2 min durch Äthernarkose getötet wurden. Mit diesen Tieren wurde dann die Aktivitätskalibrierung, d.h. die Bestimmung der Kalibrierungsfaktoren und die Ermittlung der Streuquanten-Korrekturfaktoren sowie deren Abhängigkeit von der Kristallhöhe durchgeführt. Der Fehler des Kalibrierungsfaktors des Tier-Ganzkörperzählers beträgt für ^{57}Co : 5,1 %, für ^{65}Zn : 5,3 % und für ^{203}Hg : 4,5 %; der Fehler der Streuquanten-

Korrekturfaktoren, berechnet aus den statistischen Fehlern in den betreffenden Bereichen, beträgt für $f_{1/2}$: 0,02 %, für $f_{1/3}$: 0,9 % und für $f_{2/3}$: 0,9 %. Bei den Einzelmessungen (mittlere Impulszahl 10 000) beträgt der statistische Fehler der Zählraten 1 %.

In die Berechnung der jeweiligen auf den Zeitpunkt der Radionuklidinjektion bezogenen Gesamtkörperradioaktivität geht der Kalibrierungsfaktor nicht ein, so daß der Meßfehler (Fehler des Meßplatzes, der Streuquanten-Korrekturfaktoren, der Zählraten) für ^{57}Co : 2,4 %, für ^{65}Zn : 1,4 % und für ^{203}Hg : 1,9 % beträgt.

Die Angabe der Radioaktivität im Gesamtkörper durch Messung im Tier-Ganzkörperzähler, die für die Berechnung der prozentual in den Organen retinierten Radioaktivität notwendig ist, ist für ^{57}Co mit einem Fehler von 5,6 %, für ^{65}Zn : 5,4 % und für ^{203}Hg : 4,8 % behaftet.

Bohrloch-Kristall:

Der Meßplatzfehler des Bohrloch-Kristalls beträgt 0,2 %. Die Aktivitätskalibrierung weist einen Fehler von 3,0 % für ^{57}Co und ^{65}Zn , und von 2,1 % für ^{203}Hg auf, wobei die Ungenauigkeiten der Aktivitätsangabe der Standardlösungen, die vom Hersteller mit 2,5 % für ^{57}Co , für ^{65}Zn mit 2,3 % und für ^{203}Hg mit 1,3 % angegeben werden, den Hauptteil ausmachen. Der Streuquanten-Korrekturfaktor $f_{1/2}$ hat einen Fehler von 2,4 %, $f_{1/3}$ und $f_{2/3}$ von jeweils 2,0 %. Die statistische Abweichung der Zählraten beträgt im Mittel 1,3 %, so daß eine Aktivitätsbestimmung für ^{57}Co eine Ungenauigkeit von 5,5 %, für ^{65}Zn von 3,6 % und für ^{203}Hg von 3,8 % beinhalten kann.

In die Berechnung der Organverteilung geht der Fehler, der in der Bestimmung der injizierten Aktivität durch die Ganzkörpermessung steckt, mit ein, so daß dann die Angaben eine Meßungenauigkeit für ^{57}Co von 7,8 %, für ^{65}Zn von 6,5 % und für ^{203}Hg von 6,1 % beinhalten.

2.7 Auswertungen der Meßergebnisse.

Die Berechnung der effektiven Halbwertzeiten verlief in zwei Schritten. Zuerst mußte aus den gemessenen Zählraten und der Füllhöhe die Radioaktivität des Gesamtkörpers bzw. der Organe bestimmt werden, damit dann anschließend deren zeitliche Änderung mit einer Funktionsgleichung beschrieben werden konnte.

Berechnung der Radioaktivität:

Die Berechnung der Radioaktivität erfolgte

mit einem Computer PDP-8, wofür ein Programm in FOCAL geschrieben wurde. Abb. 8 zeigt, in welcher Form die Dateneingabe für die Berechnung der Radioaktivität in den Organen erfolgte. Nach dem Kürzel und den Identifizierungszahlen für die verschiedenen Meßproben wurden die Zeiten der Injektion, der Tötung des Tieres und der Messung der Organe angegeben (bei den Ganzkörpermessungen war nur die Zeit der Injektion und der der jeweiligen Messung notwendig). Anschließend wurden für insgesamt 5 Tiere jeweils deren Versuchsnummer, die Füllhöhe der Probe im Bohrloch-Kristall, die Zählraten in den entsprechenden Bereichen der Radionuklide, die Gewichte des Organs und desjenigen Teiles von ihm, das zur Messung verwandt wurde, und schließlich die injizierten Radioaktivitäten angegeben. Den dann folgenden Ausdruck eines Meßprotokolles zeigt Abb. 9.

Abb. 8 Dateneingabe zur Berechnung der Radioaktivität in den Organen.

```
ORGAN= L  C3=1131 C3/G=2131  C2=1132 C2/G=2132  C1=1133 C1/G=2133
IN.DAT. = 1 .12 .1970      UHR = 9 :10
TO.DAT. = 4 .12 .1970      UHR = 9 :00
ME.DAT. = 4 .12 .1970      UHR = 12 :00
```

```
TIER# = 61
FUELLH. = 20  Z3 = 7164  Z2 = 22734  Z1 = 123255
ORG.GEW. = 5.58  ME.GEW. = 2.64
IN.AKT.1 = 10679902  IN.AKT.2 = 1552548  IN.AKT.3 = 9067021
```

```
TIER# = 62
FUELLH. = 17  Z3 = 5890  Z2 = 16439  Z1 = 66929
ORG.GEW. = 5.47  ME.GEW. = 2.31
IN.AKT.1 = 10828912  IN.AKT.2 = 1592590  IN.AKT.3 = 9206309
```

```
TIER# = 63
FUELLH. = 13  Z3 = 4545  Z2 = 14929  Z1 = 78873
ORG.GEW. = 5.06  ME.GEW. = 1.65
IN.AKT.1 = 10104205  IN.AKT.2 = 1449088  IN.AKT.3 = 8335331
```

```
TIER# = 64
FUELLH. = 13  Z3 = 5331  Z2 = 16274  Z1 = 134329
ORG.GEW. = 4.82  ME.GEW. = 1.62
IN.AKT.1 = 10304107  IN.AKT.2 = 1503536  IN.AKT.3 = 8831866
```

```
TIER# = 65
FUELLH. = 13  Z3 = 5120  Z2 = 15739  Z1 = 79280
ORG.GEW. = 5.81  ME.GEW. = 1.71
IN.AKT.1 = 10091799  IN.AKT.2 = 1439431  IN.AKT.3 = 8375742
```

Abb. 9 Meßprotokoll einer Organradioaktivitäts - Berechnung

ORGAN : LEBER

C3 = 1131 C2 = 1132 C1 = 1133
C3/G = 2131 C2/G = 2132 C1/G = 2133

INJEKTIONSdatum 1. 12. 1970 9: 10 UHR
TOETUNGSDatum 4. 12. 1970 9: 0 UHR

DELTA T (TAGE,STD.) 3.0 71.83

MESSdatum 4. 12. 1970 12: 0 UHR

TIER	61	62	63	64	65
FUELLHOEHE	20	17	13	13	13
K1	0.6112	0.5911	0.5699	0.5699	0.5699
K2	1.9954	1.9359	1.8748	1.8748	1.8748
K3	26.064	25.273	24.436	24.436	24.436
F 2/3	2.1001	2.0818	2.0553	2.0553	2.0553
F 1/3	2.1887	2.1678	2.1383	2.1383	2.1383
F 1/2	0.4113	0.4113	0.4113	0.4113	0.4113
Z1	123255	66929	78873	134329	79280
Z2	22734	16439	14929	16274	15739
Z3	7164	5890	4545	5331	5120
ORGANCEWICHT	5.58	5.47	5.06	4.82	5.81
MESSGEWICHT	2.64	2.31	1.65	1.62	1.71
A1/G-GEWEBE (TT)	24182	13423	23098	42487	22064
A1-ORGAN (TT)	134938	73425	116874	204786	128191
A2/G-GEWEBE (TT)	5823	3507	6360	6165	5729
A2-ORGAN (TT)	32490	19184	32183	29713	33284
A3/G-GEWEBE (TT)	70754	64462	67334	80442	73192
A3-ORGAN (TT)	394805	352605	340712	387728	425242
INJIZ.A: A1 (FCI)	10679902	10828912	10104205	10304107	10091799
: A2 (FCI)	1552548	1592590	1449088	1503536	1439431
: A3 (FCI)	9067021	9206309	8335331	8831866	8375742

0/00 (PROMILL) DER INJIZIERTEN AKT. FUER

A1/G-GEWEBE	2.2643	1.2396	2.2859	4.1233	2.1863
A1-ORGAN	12.6347	6.7805	11.5668	19.8742	12.7025
A2/G-GEWEBE	3.7503	2.2022	4.3892	4.1000	3.9799
A2-ORGAN	20.9269	12.0457	22.2094	19.7621	23.1232
A3/G-GEWEBE	7.8034	7.0019	8.0782	9.1081	8.7385
A3-ORGAN	43.5429	38.3003	40.8756	43.9010	50.7707

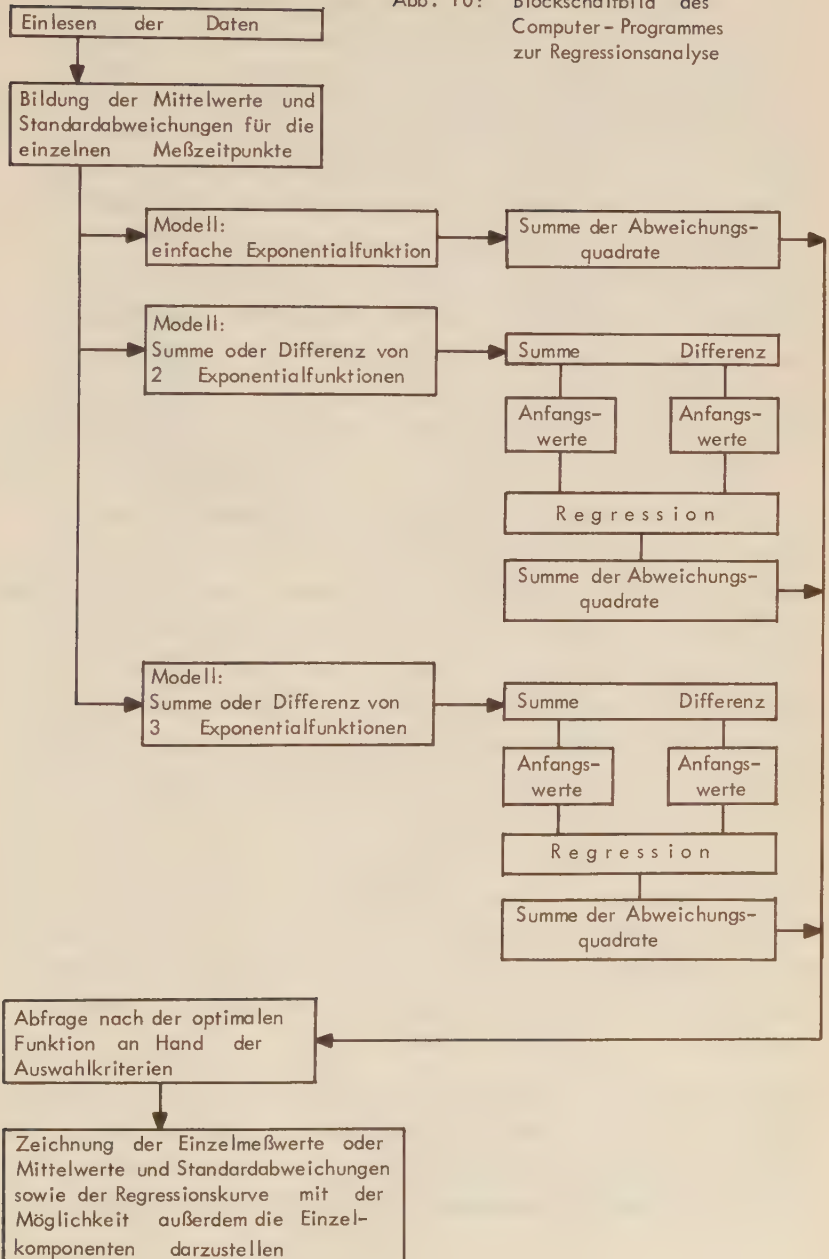
Es wurde die Zeit zwischen der Injektion und dem Töten der Tiere in Stunden berechnet (ΔT). Der physikalische Zerfall wurde bei der Berechnung der Radioaktivität in der Zeit, die zwischen dem Töten der Tiere und der Messung der Organproben lag, berücksichtigt. Aus der Angabe der Füllhöhe wurden die Kalibrierungsfaktoren und Streuquanten-Korrekturfaktoren ermittelt und nach den oben angegebenen Gleichungen die Aktivitäten der einzelnen Radionuklide der Meßprobe berechnet. Bei zu großen Organen (Leber) oder zu hoher Radioaktivität (Niere, ^{203}Hg) wurde nur ein Teil der Organe gemessen, so daß noch auf die Gesamtaktivität des Organs umgerechnet werden mußte. Das Ergebnis der Berechnungen (Organaktivität in Promille der applizierten Radioaktivität) wurde am Schluß des Meßprotokolles ausgedruckt und außerdem auf einen Lochstreifen gestanzt.

Ermittlung der effektiven Halbwertzeiten und Selektionsfaktoren: In einer einfachen Exponentialfunktion der Form $y = A \cdot e^{-\lambda_{\text{eff}} \cdot t}$ stellt A den Abschnitt auf der Ordinate für $t = 0$ und λ_{eff} die effektive Zerfallskonstante dar. Sie setzt sich aus der physikalischen und der biologischen Zerfallskonstanten zusammen ($\lambda_{\text{eff}} = \lambda_{\text{phys}} + \lambda_{\text{biol}}$). Die effektive Halbwertzeit ergibt sich aus der Beziehung $T_{\text{eff}} = \frac{\ln 2}{\lambda_{\text{eff}}}$. Handelt es sich bei der Beschreibung eines Retentionsverlaufes um eine Summe aus mehreren Exponentialfunktionen (z.B. $y = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \text{eff} \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \text{eff} \cdot t}$), so stellt die Summe von $A_1 + A_2$ den Selektionsfaktor S dar ($A_1 + A_2 = S$). Der Selektionsfaktor gibt denjenigen Bruchteil der injizierten Aktivität an, der bei Rückextrapolation auf den Injektionszeitpunkt vorhanden wäre. Die Beteiligung der einzelnen Komponenten am Retentionsverlauf eines Radionuklids im Gesamtkörper oder in einem Organ wird als prozentualer Anteil (Q) der Anfangswerte A am Selektionsfaktor S angegeben.

Zur Bestimmung der effektiven Halbwertzeiten und Selektionsfaktoren einschließlich ihrer Komponenten wurden die Werte der zeitlichen prozentualen Verteilung der Radioaktivität im Gesamtkörper bzw. in den einzelnen Organen mit einem Computer (IBM - 1800) vom Lochstreifen auf Lochkarten übertragen und anschließend mit einem in FORTRAN - IV geschriebenen Programm einer Regressionsanalyse unterworfen. Die Ergebnisse wurden digital und graphisch ausgegeben. Das Blockschaltbild Abb.10 erläutert den Programmablauf.

Nach dem Einlesen der Meßwerte wurden für jeden Meßzeitpunkt der Mittelwert

Abb. 10: Blockschaftbild des Computer-Programmes zur Regressionsanalyse



und die Standardabweichung berechnet. Anschließend wurden nacheinander die verschiedenen Modelle von Exponentialfunktionen den Meßwerten zugrunde gelegt.

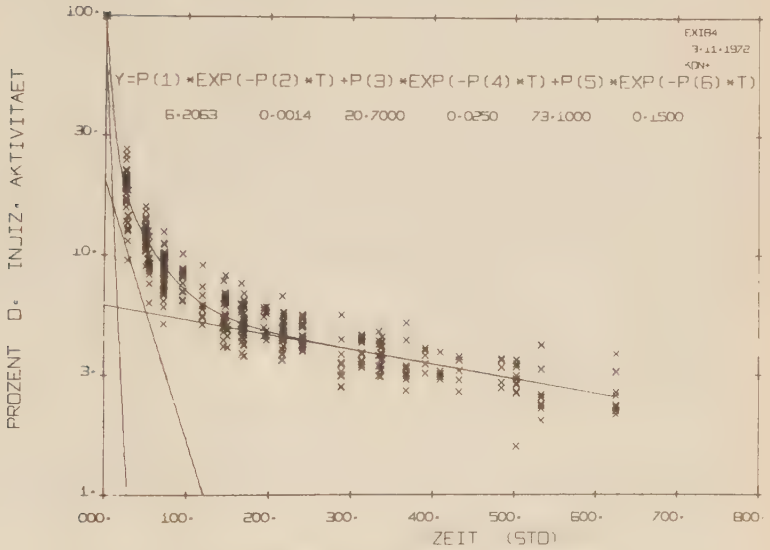
Zur Ermittlung der Anfangsparameter der einzelnen Komponenten für die Regressionsanalyse wurde folgendermaßen verfahren: Von dem Zeitpunkt an, von dem die Radioaktivität in logarithmischer Darstellung annähernd linear abfiel, wurde dem zeitlichen Verlauf aller Mittelwerte eine einfache Exponentialfunktion zugeordnet. Bei der Summe von Exponentialfunktionen wurde die erhaltene Exponentialfunktion von den Mittelwerten, bei der Differenz von Exponentialfunktionen wurden die Mittelwerte von der erhaltenen Exponentialfunktion subtrahiert. Man erhielt damit Werte, die entweder bereits einer einfachen Exponentialfunktion entsprachen oder immer noch durch zusammengesetzte Exponentialfunktionen beschrieben werden mußten, so daß der Vorgang für diese Werte zu einem neuen Zeitpunkt zu wiederholen war (bei der Summe bzw. Differenz von drei Exponentialfunktionen).

Die als Ergebnis der Regressionsanalysen erhaltenen Parameter der Exponentialfunktionen wurden vom Computer ausgedruckt. Der zeitliche Verlauf der Radioaktivität im Gesamtkörper und in den einzelnen Organen wurde mit Hilfe von Summen oder Differenzen von Exponentialfunktionen beschrieben. Als Kriterium für eine hinreichend genaue Beschreibung wurde die Summe der Abweichungsquadrate der Einzelwerte von der gegebenen Funktion gewertet. Beginnend mit einer einfachen Exponentialfunktion wurden je nach dem Charakter des Verlaufes der Radioaktivität Summen bzw. Differenzen von Exponentialfunktionen angenommen und nach dem oben angegebenen Kriterium ausgewählt. Grundsätzlich erzielt man mit der Summe von mehreren Exponentialfunktionen eine bessere Anpassung der Kurve an die Meßpunkte als mit nur einer Exponentialfunktion. Es wurden deshalb nur dann mehrere Exponentialfunktionen angenommen, wenn die Summe der Abweichungsquadrate der Einzelmeßwerte um 20 % kleiner war als die der vorherigen. Die Anzahl der Exponentialfunktionen sagt nichts über die Biokinetik der Metallionen aus.

Graphisch dargestellt wurde diejenige Funktion, bei der die Summe der Abweichungsquadrate am kleinsten war. Die graphische Darstellung enthielt die ermittelte Funktionskurve mit den Einzelmeßwerten (Abb.11) oder den Mittelwerten und Standardabweichungen der entsprechenden Einzelmeßwerte. Im Anhang sind der

Übersichtlichkeit wegen die Kurven mit den Mittelwerten angegeben.

Abb. 11 Originalzeichnung vom Computer: Retention von ^{57}Co im Gesamtkörper der Kontrolliere. Dargestellt sind die Einzelmeßwerte, die Funktionskurve als Summe aus drei Exponentialfunktionen und die Einzelkomponenten.



1007 EFF HWZ CO-57 GESAMTKÖRPER RATTE KONTROLLGR. K 1-10 A 0/60 INJ. AKT. T STD

3. ERGEBNISSE.

Vorbemerkungen:

- a) Die gleichzeitige Injektion der drei verschiedenen Metallionen verändert nicht deren biologisches Verhalten hinsichtlich der Ausscheidungsintensivierung mit Penicillamin, wie es sich in Vorversuchen zeigte, bei denen die Radionuklide einzeln verabreicht worden sind. Dies ist auch zu erwarten, da es sich um trägerfreie oder isotopisch stark verdünnte Lösungen handelt
- b) Es scheint nicht unbedingt notwendig zu sein, Penicillamin erst kurz vor der Injektion in Lösung zu bringen, wie von der Herstellungsfirma empfohlen wird. Versuche an Ratten mit alter und frisch angesetzter Penicillamin-Lösung ergaben in der Ausscheidung radioaktiver Metallionen die gleiche Wirkung. Chromatographisch konnte in einer alten Penicillamin-Lösung zwar Penicillamin-Disulfid nachgewiesen werden, möglicherweise wird es aber im Körper wieder in zwei Penicillaminmoleküle gespalten (E. HEYL; persönliche Mitteilung).

3.1 Effektive Halbwertzeiten.

Die Retention von ^{203}Hg im Gesamtkörper wurde als Summe von zwei, die von ^{57}Co und ^{65}Zn als Summe von drei Exponentialfunktionen beschrieben. Bei den Organen wurde die Retention der radioaktiven Metallionen wie folgt beschrieben:

Einfache Exponentialfunktion:

Skelett (^{203}Hg);

Summe von 2 Exponentialfunktionen:

Milz, Skelett, Muskulatur (^{57}Co);

Leber, Nieren, Milz, Blut (^{65}Zn);

Leber, Milz, Muskulatur, Blut (^{203}Hg);

Summe von 3 Exponentialfunktionen:

Leber, Nieren, Blut (^{57}Co);

Differenz von 3 Exponentialfunktionen:

Skelett, Muskulatur (^{65}Zn);

Nieren (^{203}Hg).

(Siehe Anhang Tab. 2 - 4 und Kurven.)

Für die einfache Exponentialfunktion und die Summe aus mehreren Exponentialfunk-

tionen blieb der sehr schnelle Anstieg der Radioaktivität unberücksichtigt, da er bei der Dosisberechnung nicht ins Gewicht fällt.

Im folgenden Teil werden die Ergebnisse der Messungen der Radionuklidretention im Gesamtkörper und in den Organen mit der größten Speicherung besprochen. Die Ergebnisse der anderen Organmessungen sind den Tabellen und Abbildungen im Anhang zu entnehmen.

3.1.1 ^{57}Co :

^{57}Co wird sehr schnell und hauptsächlich im Urin ausgeschieden; bereits 72 Std. nach intravenöser Applikation befinden sich nur noch weniger als 10 % im Körper. Die effektive Halbwertszeit des Gesamtkörpers wurde zu $T_1 = 489 \text{ h}$ ($Q_1 = 6,2 \%$), $T_2 = 27.7 \text{ h}$ ($Q_2 = 20,7 \%$) und $T_3 = 4.62 \text{ h}$ ($Q_3 = 73,1 \%$) ermittelt. Messungen von EDVARDSSON (47) an Menschen, die Co inkorporiert hatten, ergaben eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 829 \text{ h}$ ($Q_1 = 3,7 \%$) und $T_2 = 18 \text{ h}$ ($Q_2 = 96,3 \%$). Von allen Organen speichert kurz nach der Radionuklidinjektion mit 7 % die Leber am meisten; hier fällt die Radioaktivität mit einer effektiven Halbwertszeit von $T_1 = 427 \text{ h}$ ($Q_1 = 20,2 \%$) und $T_2 = 32.2 \text{ h}$ ($Q_2 = 79,8 \%$) ab.

Nach Applikation des Chelatbildners kurz nach Inkorporierung der radioaktiven Metallionen (Gruppe A) wurde eine deutliche Beschleunigung der Ausscheidung von ^{57}Co festgestellt. Die effektive Halbwertszeit für die Gesamtkörperradioaktivität wurde mit $T_1 = 413 \text{ h}$ ($Q_1 = 1,4 \%$), $T_2 = 15.4 \text{ h}$ ($Q_2 = 14,6 \%$) und $T_3 = 1.54 \text{ h}$ ($Q_3 = 84 \%$) ermittelt (Tab. 2). Auch in den Organen wurde nicht mehr so viel gespeichert, was sich in einer effektiven Halbwertszeit von $T_1 = 502 \text{ h}$ ($Q_1 = 4,5 \%$), $T_2 = 34.7 \text{ h}$ ($Q_2 = 14,6 \%$) und $T_3 = 4.33 \text{ h}$ ($Q_3 = 80,9 \%$) für die Leber und einer maximalen Speicherung von 3,1 % ausdrückte. Die effektive Halbwertszeit für die Gesamtkörperretention nach zweimaliger Penicillamininjektion, einmal kurz nach Inkorporierung der radioaktiven Metallionen und erneut nach 200 Stunden (Gruppe B) wurde mit $T_1 = 439 \text{ h}$ ($Q_1 = 1,7 \%$), $T_2 = 17.3 \text{ h}$ ($Q_2 = 14,3 \%$) und $T_3 = 2.77 \text{ h}$ ($Q_3 = 84 \%$) und für die Gruppe C, das sind die Tiere, bei denen der Chelatbildner kurz vor der Inkorporierung der radioaktiven Metallionen gegeben wurde, mit $T_1 = 272 \text{ h}$ ($Q_1 = 1 \%$), $T_2 = 22.7 \text{ h}$ ($Q_2 = 18 \%$) und $T_3 = 0.5 \text{ h}$ ($Q_3 = 81 \%$) ermittelt. Appliziert man den Chelatbildner mehrere Tage hintereinander nach Inkorporierung der radioaktiven Metallionen und erneut nach

200 Std. (Gruppe D), so beobachtete man einen Abfall der Radioaktivität des Gesamtkörpers mit $T_1 = 465$ h ($Q_1 = 1,2$ %), $T_2 = 24.8$ h ($Q_2 = 8$ %) und $T_3 = 1.98$ h ($Q_3 = 90,9$ %).

Für die Leber wurde in der Gruppe B ein Speichermaximum von 3,1 % und eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 462$ h ($Q_1 = 4,8$ %), $T_2 = 34.7$ h ($Q_2 = 14,5$ %) und $T_3 = 4.33$ h ($Q_3 = 80,7$ %), für die Gruppe C ein Speichermaximum von 1,3 % und eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 173$ h ($Q_1 = 5,6$ %), $T_2 = 13.9$ h ($Q_2 = 14,4$ %) und $T_3 = 2.31$ h ($Q_3 = 80$ %) ermittelt. Die Organaktivitätswerte in der Gruppe B zu den Zeitpunkten 1 - 200 Std. nach Inkorporierung der Metallionen entsprechen den Werten der Gruppe A.

3.1.2 ^{65}Zn :

Beim ^{65}Zn ergibt sich im Gegensatz zu ^{57}Co ein anderes Bild hinsichtlich der Retention des Gesamtkörpers und der Organe: es wird sehr viel langsamer und hauptsächlich über die Faeces aus dem Körper eliminiert. Die effektive Halbwertszeit für die Gesamtkörperretention wurde in der Kontrollgruppe zu $T_1 = 744$ h ($Q_1 = 73,6$ %) und $T_2 = 36.8$ h ($Q_2 = 26,4$ %) bestimmt. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Werten von CATSCH und LE (48), die eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 697$ h ($Q_1 = 79$ %) und $T_2 = 47.2$ h ($Q_2 = 21$ %) an-gaben.

Bei Gabe des Chelatbildners nach der Radionuklidinjektion (Gruppe A) nahm die Retention des Zn deutlich ab, die effektive Halbwertszeit betrug: $T_1 = 684$ h ($Q_1 = 43,6$ %), $T_2 = 66.4$ h ($Q_2 = 21$ %) und $T_3 = 5.17$ h ($Q_3 = 35,4$ %). Verabreichte man Penicillamin erneut nach 200 Std. (Gruppe B), so ergab sich eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 560$ h ($Q_1 = 44,6$ %), $T_2 = 67.7$ h ($Q_2 = 22$ %) und $T_3 = 5.06$ h ($Q_3 = 33,4$ %). Eine Injektion von Penicillamin vor der Radionuklidinjektion (Gruppe C) ergab eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 486$ h ($Q_1 = 32,2$ %), $T_2 = 45.5$ h ($Q_2 = 24,2$ %) und $T_3 = 4.87$ h ($Q_3 = 43,6$ %). Die Applikation von Penicillamin mehrere Tage hintereinander nach Inkorporierung von ^{65}Zn und erneut mehrere Tage nach 200 Std. (Gruppe D) ergab eine effektive Halbwertszeit von $T_1 = 564$ h ($Q_1 = 46,7$ %), $T_2 = 64.8$ h ($Q_2 = 15$ %) und $T_3 = 3.85$ h ($Q_3 = 38,3$ %).

Die Leber war mit 18,3 % das Organ der größten ^{65}Zn -Aufnahme. Die effektive Halbwertszeit betrug in der Kontrollgruppe $T_1 = 578 \text{ h}$ ($Q_1 = 11,3 \%$) und $T_2 = 30.1 \text{ h}$ ($Q_2 = 88,7 \%$), in den Gruppen A und B: $T_1 = 279 \text{ h}$ ($Q_1 = 14,8 \%$) bzw. $T_1 = 267 \text{ h}$ ($Q_1 = 15,4 \%$) und bei beiden $T_2 = 28.8 \text{ h}$ ($Q_2 = 85,2 \%$) bzw. $Q_2 = 84,6 \%$). Die Speichermaxima lagen etwas über 16 %. Die Injektion des Chelatbildners vor der Inkorporierung des ^{65}Zn bewirkte eine Senkung der Zn-Ablagerung in der Leber auf 4,7 %, die mit $T_1 = 223 \text{ h}$ ($Q_1 = 31,5 \%$) und $T_2 = 113 \text{ h}$ ($Q_2 = 68,5 \%$) abnahm.

In den Organen Muskulatur und Skelett nahm der Zn-Gehalt erst allmählich zu. Eine Differenz von drei Exponentialfunktionen beschrieb den Retentionsverlauf. Bei den Kontrolltieren wurde in der Muskulatur das Speichermaximum mit 13,4 % nach 120 Std. erreicht. Die effektiven Halbwertszeiten betrugen $T_1 = 408 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 69.3 \text{ h}$ ($Q_2 = -51,9 \%$) und $T_3 = 1.73 \text{ h}$ ($Q_3 = -48,1 \%$).

Die Injektion des Chelatbildners unmittelbar nach Inkorporierung des ^{65}Zn (Gruppe A) zeigte bei der Muskulatur eine geringere Speicherung von max. 10 %, die nach 65 Std. erreicht war. Die effektiven Halbwertszeiten ergaben sich zu $T_1 = 396 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 86.7 \text{ h}$ ($Q_2 = -24,1 \%$) und $T_3 = 6.93 \text{ h}$ ($Q_3 = -75,9 \%$), die in der Gruppe B zu $T_1 = 325 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 85.6 \text{ h}$ ($Q_2 = -23,3 \%$) und $T_3 = 6.93 \text{ h}$ ($Q_3 = -76,7 \%$). In der Gruppe C war die Anreicherung von Zn noch geringer; sie betrug nach 112 Std. 8 %. Die effektiven Halbwertszeiten sind mit $T_1 = 239 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 49.5 \text{ h}$ ($Q_2 = -64,5 \%$) und $T_3 = 5.46 \text{ h}$ ($Q_3 = -35,5 \%$) ermittelt worden.

Das Skelett ist das Organ mit der größten Retentionsdauer. Einem langsamen Anstieg des Zn-Gehaltes, der nach 186 Std. sein Maximum von 9 % in der Kontrollgruppe erreicht hatte, folgte ein noch weitaus langsamerer Abfall: $T_1 = 2311 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 43.2 \text{ h}$ ($Q_2 = -54,5 \%$) und $T_3 = 1.84 \text{ h}$ ($Q_3 = -45,5 \%$). In den Gruppen A und B lag das Speichermaximum bei 5,6 % und wurde nach 138 Std. erreicht (Gruppe A: $T_1 = 1386 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 36.3 \text{ h}$ ($Q_2 = -41,7 \%$) und $T_3 = 2.31 \text{ h}$ ($Q_3 = -58,3 \%$) - Gruppe B: $T_1 = 1260 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 36.3 \text{ h}$ ($Q_2 = -40,5 \%$) und $T_3 = 2.31 \text{ h}$ ($Q_3 = -59,5 \%$). Verabreicht man Penicillamin vor der Inkorporierung von ^{65}Zn , so wird dieses sofort stetig ausgeschieden: $T_1 = 1191 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$).

3.1.3 ^{203}Hg

Der Verlauf der Gesamtkörperretention von ^{203}Hg liegt zwischen dem von ^{57}Co und ^{65}Zn . In der Kontrollgruppe wurden die beiden Komponenten der effektiven Halbwertszeit mit $T_1 = 458 \text{ h}$ ($Q_1 = 81,4 \%$) und $T_2 = 40,8 \text{ h}$ ($Q_2 = 18,6 \%$) ermittelt. RAHOLA (49) gibt die lange Komponente der effektiven Halbwertszeit nach oraler Gabe von ^{203}Hg mit $T = 532 \text{ h}$ an. In der Gruppe A erhielt man $T_1 = 376 \text{ h}$ ($Q_1 = 63,7 \%$), $T_2 = 13,1 \text{ h}$ ($Q_2 = 36,3 \%$), in der Gruppe B $T_1 = 407 \text{ h}$ ($Q_1 = 66,3 \%$), $T_2 = 13,9 \text{ h}$ ($Q_2 = 33,7 \%$) und in der Gruppe C $T_1 = 348 \text{ h}$ ($Q_1 = 65 \%$) und $T_2 = 13,9 \text{ h}$ ($Q_2 = 35 \%$).

Die Niere ist das Organ mit der größten Hg-Aufnahme. Das Maximum der Speicherung wurde mit 36% nach 95 Stunden erreicht. Zur rechnerischen Erfassung des Radioaktivitätsverlaufes wurde eine Differenz von drei Exponentialfunktionen zugrunde gelegt, und die effektive Halbwertszeit der Kontrollgruppe mit $T_1 = 438 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 47,5 \text{ h}$ ($Q_2 = -42,7 \%$) und $T_3 = 0,58 \text{ h}$ ($Q_3 = -47,3 \%$) bestimmt. Bei den Gruppen A und B lagen die Speicherungsmaxima mit 33% bei etwa 35 h. Die Komponenten betragen $T_1 = 395 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 53,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -10,5 \%$) und $T_3 = 6,3 \text{ h}$ ($Q_3 = -89,5 \%$) für die Gruppe A und für die Gruppe B $T_1 = 379 \text{ h}$ ($Q_1 = 100 \%$), $T_2 = 53,3 \text{ h}$ ($Q_2 = -10,5 \%$) und $T_3 = 6,3 \text{ h}$ ($Q_3 = -89,5 \%$). Bei der Gruppe C streuten die Retentionswerte dermaßen, daß die Annahme nur einer Exponentialfunktion ausreichend erschien ($T = 315 \text{ h}$, $Q = 100 \%$).

Einen Vergleich der Effektivitäten der Dekorporierung durch Penicillamin mit den einzelnen Metallionen zeigt Tabelle 1. Es wird die nach 530 h gemessene Radioaktivität im Gesamtkörper (ausgedrückt in Prozent der injizierten Aktivität) mit der bei den Kontrolltieren zu diesem Zeitpunkt vorhandenen prozentualen Aktivität verglichen. Der Gehalt an ^{57}Co im Gesamtkörper der Tiere in der Gruppe A beträgt nach 530 h 21 % von dem der Kontrolltiere, in der Gruppe B 22 %, in der Gruppe C 8 % und in der Gruppe D 18 %. Beim ^{65}Zn ergibt sich eine Gesamtkörperradioaktivität in der Gruppe A von 53 % der Kontrolltiere, in der Gruppe B von 46 %, in der Gruppe C von 30 % und in der Gruppe D von 41 %. Der Dekorporierungswirkungsgrad von Penicillamin war für ^{203}Hg am geringsten; er betrug in der Gruppe A 73 %, in der Gruppe B 82 % und in der Gruppe C 63 %.

Tabelle 1 : Gesamtkörperradioaktivität der Tiergruppen A, B, C und D in Prozent der Kontrollgruppe 530 Stunden nach Inkorporation der Radionuklide ^{57}Co , ^{65}Zn und ^{203}Hg .

Tiergruppe	A	B	C	D
^{57}Co	20.9	22.1	7.6	18.0
^{65}Zn	53.0	46.3	29.9	41.1
^{203}Hg	73.4	81.6	62.9	—

3.2 Dosisberechnung

Aus dem zeitlichen Verlauf der Ganzkörper- bzw. Organretention erhielt man durch die oben beschriebene Auswertung die effektiven Halbwertszeiten und Selektionsfaktoren für die einzelnen Organe und Radionuklide. Dabei beschreiben die Selektionsfaktoren denjenigen Bruchteil der injizierten Aktivität, der bei Rückextrapolation auf den Injektionszeitpunkt in bestimmten Organen vorhanden wäre. Die Kenntnis von Halbwertszeiten und Selektionsfaktoren ist zur Berechnung der Strahlendosis notwendig, die gemäß der erweiterten Methode der absorbierten Anteile (50-53) durchgeführt wurde. Dabei wurde nicht nur, wie sonst üblich, die Selbstbestrahlung der einzelnen Organe, sondern auch die von den übrigen Organen und dem jeweiligen Restkörper herrührende Strahlung berücksichtigt.

Die im Rahmen dieses Konzeptes zur Berechnung der Strahlenbelastung des Menschen notwendigen biologischen Daten, nämlich effektive Halbwertszeiten und Selektionsfaktoren, kann man entweder direkt von der Ratte auf den Menschen übertragen, oder man korrigiert den Selektionsfaktor mit einem Zahlenwert, der die unterschiedlichen Massenverhältnisse Organ zu Gesamtkörper bei Ratte und Mensch berücksichtigt. Dabei legt man die Annahme zugrunde, daß das Verhalten

einer Organzelle bezüglich der Retention eines Metallions bei Tier und Mensch gleich ist.

Unter Verwendung der so korrigierten Selektionsfaktoren wurden Energiedosen für verschiedene Organe des Menschen berechnet, und zwar unter Berücksichtigung aller Strahlungskomponenten (Beta-, Gamma- und Röntgenstrahlung, Konversions- und Augerelektronen). Die Wirksamkeit des Chelatbildners wird in diesem Zusammenhang für jedes Organ und Radionuklid durch einen sogenannten Dosisreduktionsfaktor R beschrieben, der als relative Verminderung der absorbierten Dosis definiert ist:

$$R = 1 - \frac{D}{D_K} \cdot$$

Dabei bedeuten D_K bzw. D die Strahlungsdosis in einem bestimmten Organ des Menschen unter Zugrundelegung der biologischen Daten der Kontrollgruppe K bzw. der Gruppen A, B und C (Tabellen 5-10 im Anhang).

Im Anhang sind die Dosiswerte in mrd/ μ Ci applizierter Aktivität für den Gesamtkörper, die Gonaden und das kritische Organ angegeben. Definitionsgemäß bezeichnet man als kritisch dasjenige Organ, welches die größte Dosis erhält. Bei ^{57}Co stellen die Nieren das kritische Organ dar; hier beträgt in der Kontrollgruppe die Dosis 1.18mrd/ μ Ci, in den Gruppen A und B 0.24 mrd/ μ Ci und in der Gruppe C 0.33 mrd/ μ Ci. Die Dosiswerte für den Gesamtkörper und die Gonaden liegen um eine 10-er Potenz tiefer. Sie betragen für den Gesamtkörper bzw. für die Gonaden in der Kontrollgruppe 0.116 bzw. 0.128 mrd/ μ Ci, in der Gruppe A 0.028 bzw. 0.035 mrd/ μ Ci, in der Gruppe B 0.036 bzw. 0.048 mrd/ μ Ci und in der Gruppe C 0.021 bzw. 0.028 mrd/ μ Ci. Die Dosisreduktionsfaktoren liegen bei allen Gruppen und Organen zwischen 70 und 80 %.

Für ^{65}Zn ist das kritische Organ das Skelett mit Dosiswerten von 7.6 mrd/ μ Ci in der Kontrollgruppe, 3.4 mrd/ μ Ci in der Gruppe A, 2.9 mrd/ μ Ci in der Gruppe B und 1.9 mrd/ μ Ci in der Gruppe C. Auch die Dosiswerte des Gesamtkörpers und der Gonaden liegen in der gleichen Größenordnung. Für den Gesamtkörper bzw. die Gonaden betragen die Dosiswerte in der Kontrollgruppe 4.9 bzw. 5.4 mrd/ μ Ci, in der Gruppe A 2.7 bzw. 3.4 mrd/ μ Ci, in der Gruppe B

2.3 bzw. 2.8 mrd/ μ Ci und in der Gruppe C 1.5 bzw. 1.0 mrd/ μ Ci. Daraus ergeben sich Dosisreduktionsfaktoren, die für alle Organe in der Gruppe A zwischen 40 und 50 %, in der Gruppe B zwischen 50 und 60 % und in der Gruppe C zwischen 70 und 80 % liegen.

Beim ^{203}Hg stellen wieder die Nieren das kritische Organ dar mit Dosiswerten von 244 mrd/ μ Ci in der Kontrollgruppe, 180 mrd/ μ Ci in der Gruppe A, 174 mrd/ μ Ci in der Gruppe B und 140 mrd/ μ Ci in der Gruppe C. Die Dosiswerte des Gesamtkörpers und der Gonaden liegen um etwa zwei 10-er Potenzen tiefer. Sie betragen für den Gesamtkörper bzw. die Gonaden in der Kontrollgruppe 3.0 bzw. 2.4 mrd/ μ Ci, in der Gruppe A 1.9 bzw. 1.3 mrd/ μ Ci, in der Gruppe B 2.2 bzw. 1.8 mrd/ μ Ci und in der Gruppe C 1.8 bzw. 1.6 mrd/ μ Ci. Die Dosisreduktionsfaktoren sind hier am kleinsten, sie liegen in allen Gruppen zwischen etwa 30 und 40 %.

4. DISKUSSION.

Aus dem Verlauf der Gesamtkörperradioaktivität entnimmt man, daß bei allen drei Metallionen der schnelle Abfall spätestens nach 200 Stunden in einen langsameren einfach logarithmischen Verlauf übergeht. Es wurde deshalb zu diesem Zeitpunkt eine erneute Injektion des Chelatbildners (Gruppe B) vorgenommen, in der Annahme, eine deutliche Abweichung vom einfach logarithmischen Verlauf zu erzielen. In der Gruppe D wurde dann der Chelatbildner mehrere Tage hintereinander gegeben, nach der Überlegung von CATSCH (1), wonach nicht die einmalige Gabe einer hohen Konzentration des Chelatbildners, sondern die Anzahl der Applikationen eines Chelatbildners von entscheidender Bedeutung sei. Dies ist auch ohne weiteres plausibel, wenn man davon ausgeht, daß die Chelatbildung mit den freien Metallionen im Blutplasma stattfindet. Wie die Ergebnisse in Tabelle 1 jedoch zeigen, ließ sich keine weitere Senkung der Metallionenkonzentration im Gesamtkörper in der Gruppe D gegenüber den Tieren der Gruppen A und B erzielen. Dadurch scheint sich auch der zuerst geplante Versuch zu erübrigen, die gleiche, einmalig gegebene Menge des Chelatbildners fraktioniert zu verabfolgen, da auch eine fraktionierte Gabe des Chelatbildners nicht oder nur unwesentlich zu einer Ausscheidungsintensivierung beitragen wird. Wegen des annähernd gleichen Retentionsverlaufes der Metallionen im Gesamtkörper bei den Gruppen A, B und D wurde in der Gruppe D auf eine Organverteilungsmessung verzichtet, da sie keine wesentlichen Abweichungen zu denen der Gruppen A und B erwarten ließ.

Die injizierten Mengen von jeweils 200 μ mol Penicillamin sind nach den Untersuchungen von BÖHME und CATSCH (39) und LÊ (40) ausreichend genug, um eine deutliche Ausscheidungsbeschleunigung hervorzurufen. Man kann jedoch nicht die gleich guten Ergebnisse wie BÖHME und CATSCH (39) erwarten (nach 72 Stunden eine Retentionssenkung von Co auf 1/100 der Kontrolltiere), da die Autoren den Chelatbildner unter den günstigsten Bedingungen (Metallionen und Penicillamin in einer Spritze) injizierten.

Über die Ergebnisse der Untersuchungen an Ratten lassen sich folgende vier Feststellungen treffen:

1. Eine einmalige Injektion von Penicillamin kurz nach der Inkorporierung von Co, Zn bzw. Hg zeigt eine deutliche Beschleunigung der Ausscheidung dieser Metallionen gegenüber unbehandelten Tieren.
2. Mehrmalige Injektionen von Penicillamin kurz nach der Inkorporierung von Co, Zn bzw. Hg erzeugen keine Erhöhung der Ausscheidung gegenüber 1.
3. Eine zusätzliche einmalige oder mehrmalige Injektion von Penicillamin eine Woche nach Inkorporierung von Co, Zn bzw. Hg erzeugt ebenfalls keine weitere Beschleunigung der Ausscheidung.
4. Eine Injektion von Penicillamin vor Inkorporierung von Co, Zn bzw. Hg zeigt eine gegenüber 1. erhöhte Beschleunigung der Ausscheidung.

Diese Aussagen gelten für alle drei Radionuklide; jedoch besteht unter ihnen, wie man aus Tabelle 1 sieht, ein quantitativer Unterschied. Definiert man die Wirksamkeit W eines Chelatbildners L bei der Dekorporierung trägerfreier Metallionen M als Quotienten

$$W = \frac{\% \text{ M im Organ nach Injektion von L}}{\% \text{ M im Organ von Kontrolltieren}},$$

dann ergibt sich die Wirksamkeit für den Gesamtkörper 530 Std. nach einmaliger Injektion von Penicillamin (Gruppe A) für ^{57}Co zu 21 %, für ^{65}Zn zu 53 % und für ^{203}Hg zu 73 %. Die Wirksamkeit ist nach HELLER und CATSCH (54) der Effektivität eines Chelatbildners proportional. Sie hängt ab von der Chelatstabilitätskonstanten K_{ML}^M , der verabfolgten Menge des Chelatbildners L und der Konkurrenz endogener Ca^{2+} -Ionen:

$$E = \frac{K_{ML}^M \cdot [L]}{K_{CaL}^{Ca} \cdot [Ca]}$$

Die Chelatstabilitätskonstante K_{ML}^M ist vereinfachend betrachtet die Gleichgewichtskonstante der Reaktion $M + L \rightleftharpoons ML$ und definiert als

$$K_{ML}^M = \frac{[ML]}{[M][L]}.$$

Aus der Gleichung folgt, daß bei hohen Werten von K_{ML}^M die Chelatbildung ebenfalls hoch ist, was bedeutet, daß die Affinität des Chelatbildners zu diesem Metallion groß ist. Umgekehrt gilt, daß bei kleinem K_{ML}^M die Chelatbildung gering ist, was auf eine schwache Affinität des Chelatbildners zu dem Metallion schließen läßt.

Einzig veränderliche Größe bei den Versuchen war die Chelatstabilitätskonstante K_{ML}^M für die einzelnen Metallionen. Nach LENZ und MARTELL (55) beträgt $K_{ZnPA}^{Zn} = 10^{9.51}$ und $K_{HgPA}^{Hg} = 10^{16.15}$; der Wert für K_{CoPA}^{Co} ist nicht angegeben. Aus dem Vergleich von K_{ZnPA}^{Zn} und K_{HgPA}^{Hg} sollte die Wirksamkeit von Penicillamin für Zn etwa 10^5 -fach geringer sein als die für Hg. Demgegenüber hat das Experiment eine höhere Wirksamkeit für Zn als für Hg ergeben. Bei dem Vergleich ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Trägerkonzentration der ^{203}Hg -Lösung etwa 10^3 -fach höher war als die der ^{65}Zn -Lösung. Eine mögliche Erklärung für die beobachtete geringe Wirksamkeit für Hg wäre, daß die Affinität endogener Akzeptoren für Hg größer als für Zn ist. Diese Annahme wird aber nicht aus der Messung der Gesamtkörperretention bestätigt: Sie beträgt in der Kontrollgruppe 530 Std. nach Inkorporierung der Metallionen für Zn 48 % und für Hg 34 % der injizierten Radioaktivität.

Eine andere Möglichkeit, die höhere Wirksamkeit der Zn-Ausscheidung zu erklären, wäre eine gegenüber Hg höhere Affinität des Zn zum Penicillamin als zu anderen endogenen Akzeptoren. Die Ursache für die beobachtete höhere Wirksamkeit von Penicillamin für Zn gegenüber Hg läßt sich aus den durchgeführten Untersuchungen nicht ableiten.

Aus der relativ geringen Wirksamkeit von Penicillamin gegenüber anderen Chelatbildnern hinsichtlich der Ausscheidungsintensivierung von Zn ergibt sich jedoch die Frage, warum Penicillamin überhaupt für eine Zn-Elimination herangezogen wird, zumal CATSCH und LÊ (48) über weitaus bessere Ergebnisse mit DTPA berichten konnten. Jeder Chelatbildner cheliert nicht nur das gewünschte Metallion, sondern greift in den gesamten Stoffwechsel der Metallionen ein. Dies hat auch eine Störung der durch Metallionen aktivierten Enzyme zur Folge, die dann zu den Nebenwirkungen Anlaß gibt (56-59). Im Penicillamin hat man aber einen Chelatbildner, der im Gegensatz zum DTPA weitaus weniger toxisch ist und außerdem ohne nennenswerten Wirkungsverlust oral verabreicht werden kann. Die orale Gabe hat, wie LÊ (40) für Co zeigen konnte, die gleiche retentionshemmende Wirkung wie die parenterale Applikation.

Die Ergebnisse aus den mit trägerfreien oder isotopisch stark verdünnten Lösungen durchgeführten Versuchen lassen sich nicht ohne weiteres auf Inkorporierungen

mit Trägerlösungen übertragen. NIGROVIC (44) beobachtete zum Beispiel beim ^{203}Hg , daß mit steigender aufgenommener Menge die prozentuale Hg-Aufnahme in der Niere sinkt und in den anderen Organen ansteigt; erst bei toxischen Hg-Konzentrationen war in allen Organen ein gleichmäßiger Anstieg der Retention zu beobachten. Die Wirkung von Chelatbildnern war bei den höheren Hg-Konzentrationen deutlich größer.

Die beschleunigte Ausscheidung der radioaktiven Metallionen drückt sich in den ermittelten effektiven Halbwertszeiten und Selektionsfaktoren sowie ihrer Komponenten bei den einzelnen Tiergruppen aus. Der prozentuale Anteil der kurzen Komponente an der Retentionskurve steigt an und die effektive Halbwertszeit wird kleiner. Bei der langen Komponente verringert sich nur der prozentuale Anteil, und die effektive Halbwertszeit bleibt praktisch unverändert. Für die Dosisberechnung ist die lange Komponente von Bedeutung, deren verminderter Anteil an der Gesamtretentionskurve dann für die Dosisreduktion ausschlaggebend ist.

Bei der Betrachtung der Dosiswerte für die verschiedenen Organe und Radionuklide (Tabellen 5, 7 und 9 im Anhang) stellen sich als kritisches Organ für ^{57}Co die Nieren, für ^{65}Zn das Skelett und für ^{203}Hg die Nieren heraus. Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Chelatbildnern ist neben der Reduktion der Gonadendosis auch die Reduktion der Dosis in den kritischen Organen wichtig. Wie man aus den Tabellen 6, 8, 10 (im Anhang) sieht, bestehen keine wesentlichen Unterschiede in der Dosisreduktion von Gonaden und kritischem Organ.

Betrachtet man die Wirksamkeit von Penicillamin unter dem praktisch wichtigen Gesichtspunkt der Dosisreduktion bei Applikation des Chelatbildners unmittelbar nach Inkorporation der radioaktiven Metallionen ^{57}Co , ^{65}Zn und ^{203}Hg , dann lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen: Durch Gabe von Penicillamin läßt sich bei Inkorporation von trägerfreiem ^{57}Co die Dosis im Gesamtkörper, im kritischen Organ und in den Gonaden auf 20–30 % reduzieren. Bei Inkorporation von ^{65}Zn führt die Gabe von Penicillamin zu einer weniger ausgeprägten Herabsetzung der Dosis auf 40–60 %; sie ist bei Inkorporation von ^{203}Hg noch geringer und beträgt 60–70 %.

5. ZUSAMMENFASSUNG.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, die Strahlenbelastung durch Ausscheidungsintensivierung von inkorporierten radioaktiven Stoffen zu reduzieren. Für die beschleunigte Elimination von radioaktiven Metallionen haben sich Chelatbildner als besonders wirksam erwiesen. Es wurde die Kinetik der Verteilung und Ausscheidung von $^{57}\text{CoCl}_2$, $^{65}\text{ZnCl}_2$ und $^{203}\text{HgCl}_2$ an der Ratte unter der Wirkung des Chelatbildners Penicillamin (D- β -Dimethylcystein) untersucht und die Reduktion der Strahlenbelastung beim Menschen aus den tierexperimentell gewonnenen Daten berechnet.

Es wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Metallioneninkorporation die Gesamtkörperradioaktivität und nach dem Töten der Tiere die Radioaktivität der Organe Leber, Niere, Milz, Skelett, Muskulatur und Blut gemessen. Aus dem zeitlichen Verlauf der gemessenen Radioaktivitäten wurden mit Hilfe von Regressionsanalysen die biokinetischen Daten der radioaktiven Metallionen (effektive Halbwertszeiten, Selektionsfaktoren und deren Komponenten) ermittelt. Der Chelatbildner wurde zu verschiedenen Zeiten vor bzw. nach Inkorporierung der radioaktiven Metallionen intravenös appliziert.

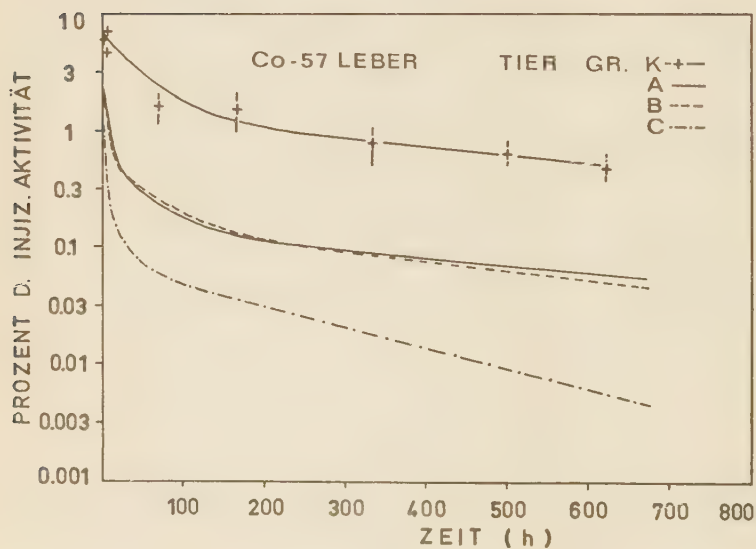
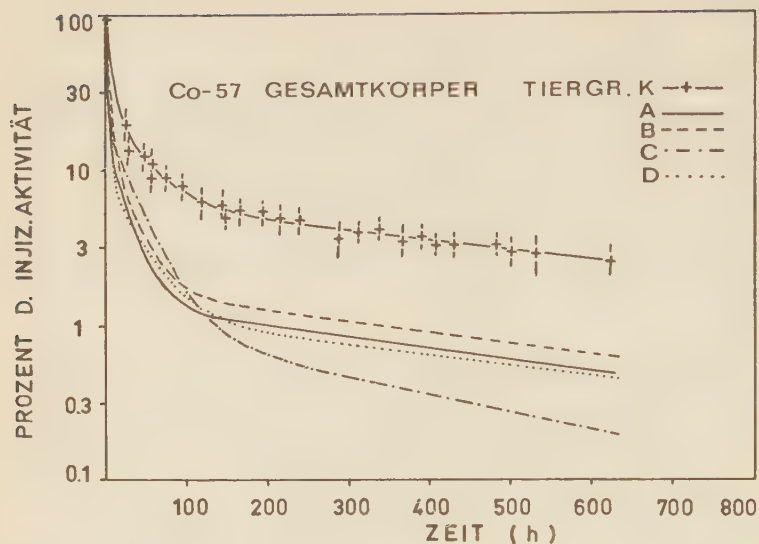
Verabreicht man Penicillamin kurz nach der Inkorporierung der radioaktiven Metallionen, so ergibt sich umgerechnet auf den Menschen für die Gonaden bei ^{57}Co eine Dosisreduktion von 73 %, bei ^{65}Zn von 37 % und bei ^{203}Hg von 46 %. Wird der Chelatbildner vor der Inkorporierung radioaktiver Metallionen gegeben, so erhöht sich die Dosisreduktion bei ^{57}Co auf 78 % und bei ^{65}Zn auf 82 %; bei ^{203}Hg nimmt sie jedoch auf 33 % ab. Eine mehrmalige Injektion des Chelatbildners zeigt keine wesentliche Beschleunigung der Metallionenausscheidung und damit keine Steigerung der Dosisreduktion.

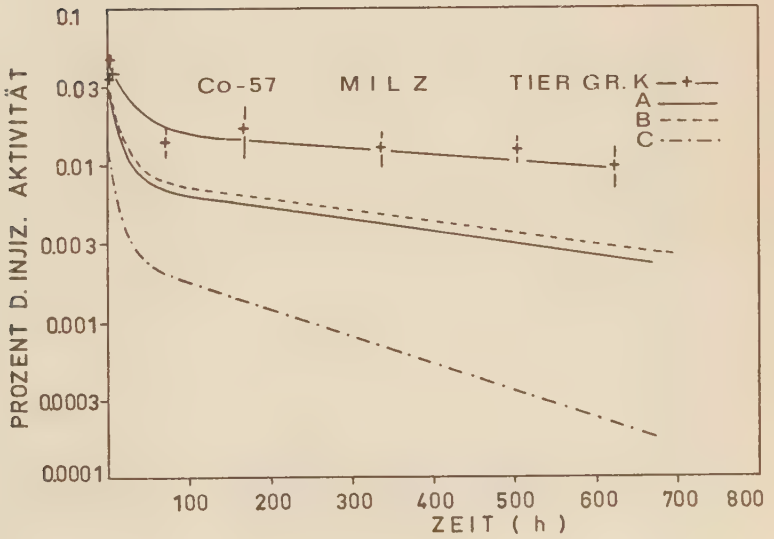
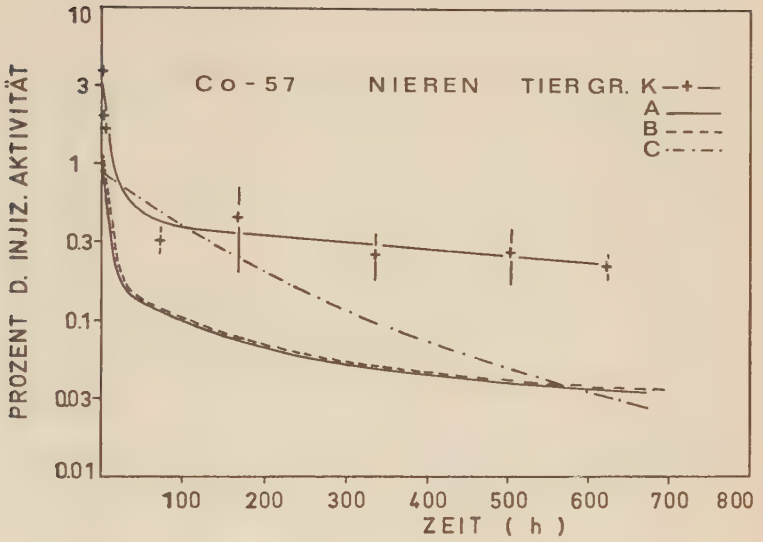
6. ANHANG.

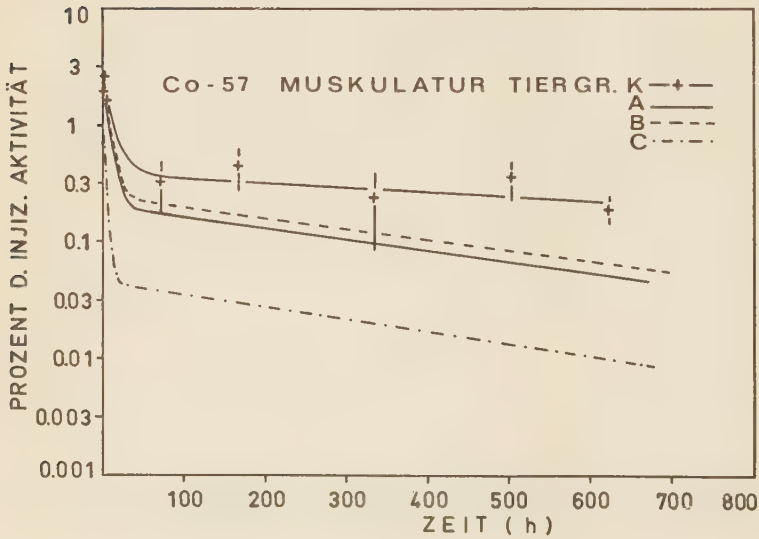
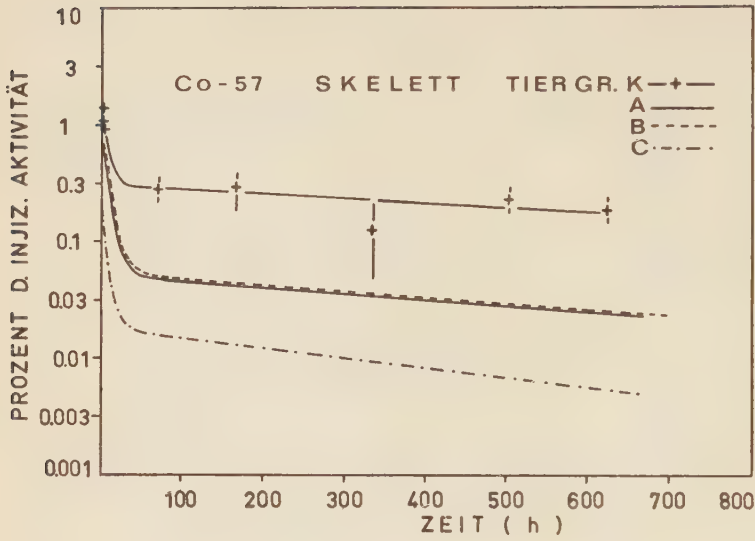
6.1 Kurven des Retentionsverlaufes der Radionuklide.

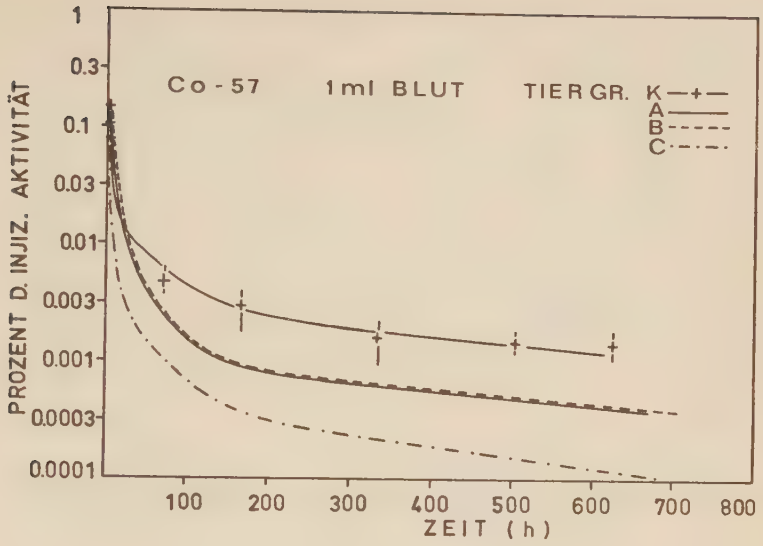
In den folgenden Kurven ist der zeitliche Verlauf der Radionuklid-Retention von ^{57}Co , ^{65}Zn und ^{203}Hg für den Gesamtkörper und die Organe Leber, Milz, Niere, Muskulatur, Skelett und Blut dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde mit Ausnahme der Kontrollgruppe auf die Einzeichnung der Mittelwerte und Standardabweichungen verzichtet. Die Bezeichnungen der Tiergruppen bedeuten:

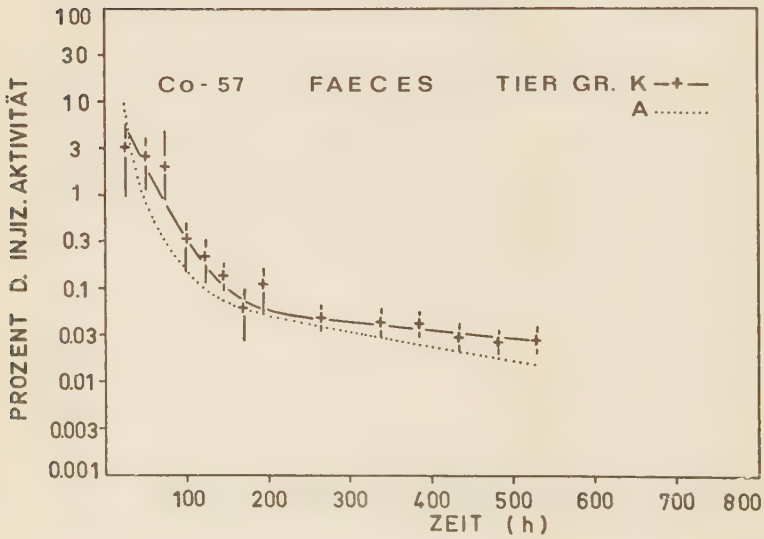
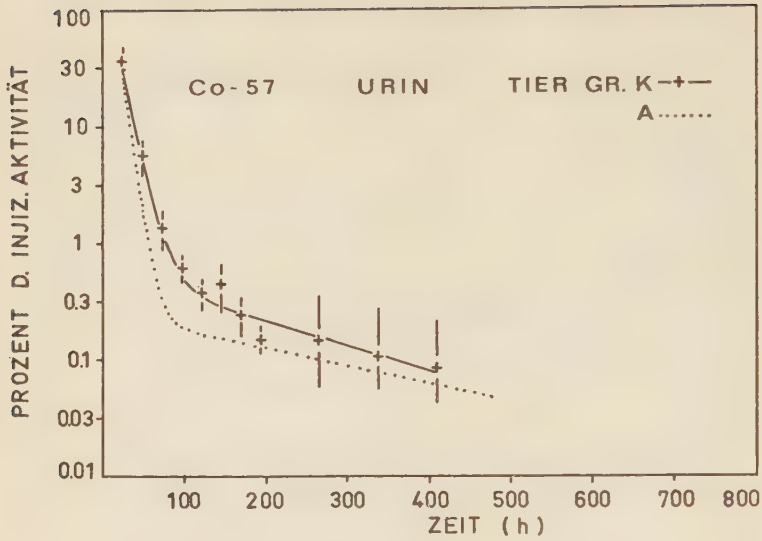
- K : Radionuklidinjektion (Kontrollgruppe)
- A : Radionuklidinjektion + 200 μmol PA iv., 5 min p.i.
- B : Radionuklidinjektion + 200 μmol PA iv., 5 min p.i. + 200 Std.p.i.
- C : 200 μmol PA iv. 5 min vor Radionuklidinjektion
- D : Radionuklidinjektion + 200 μmol PA iv., 5 min p.i. und jeweils
an folgenden 6 Tagen;
nach 200 Std. an weiteren 6 Tagen

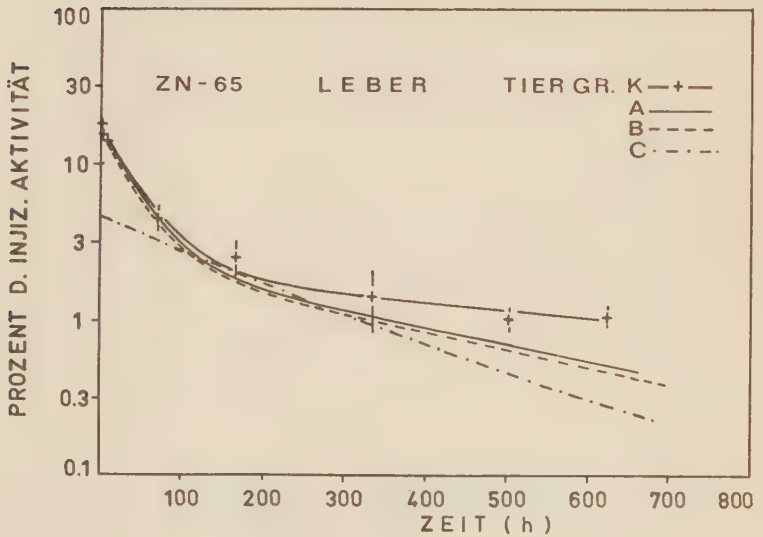
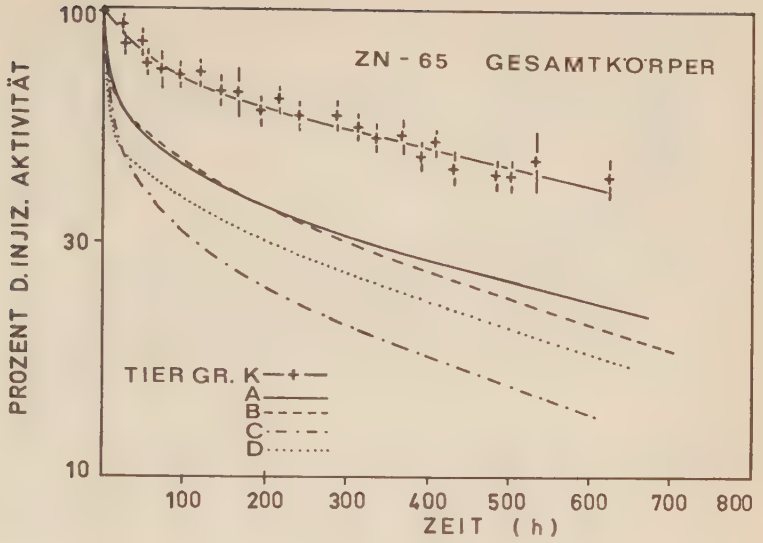


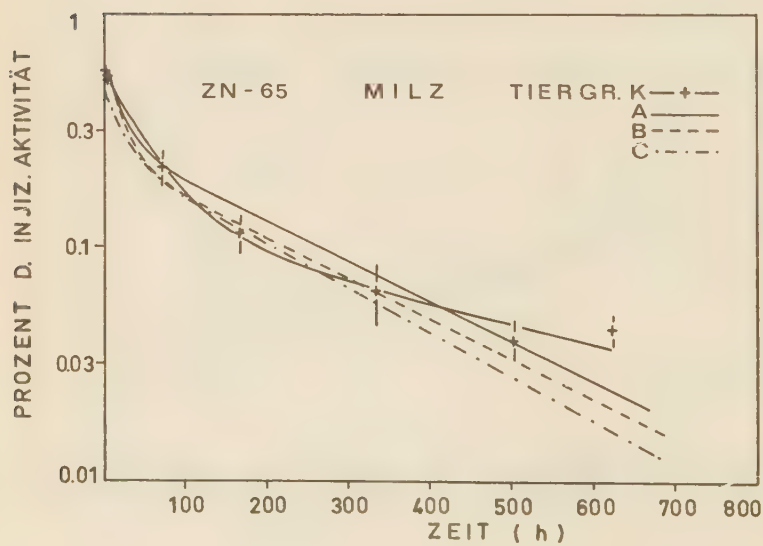
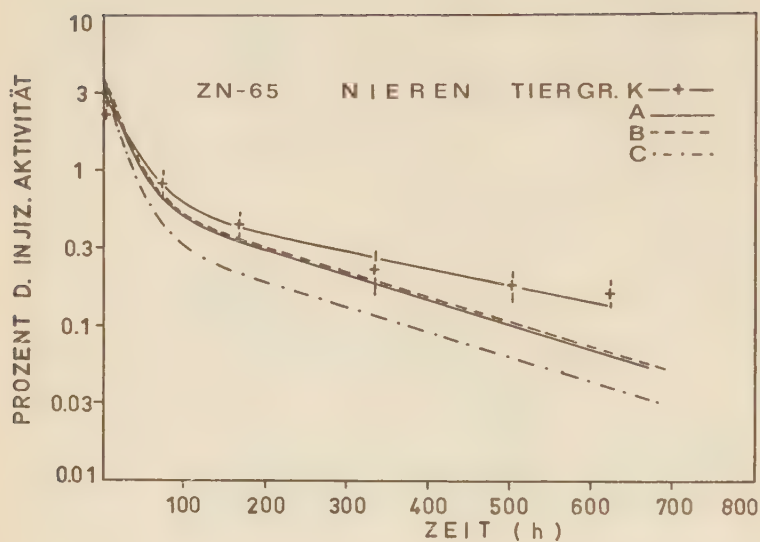


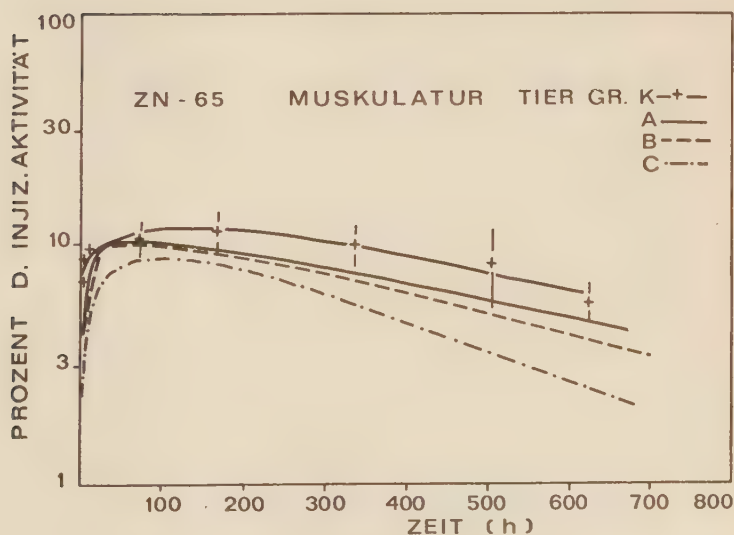
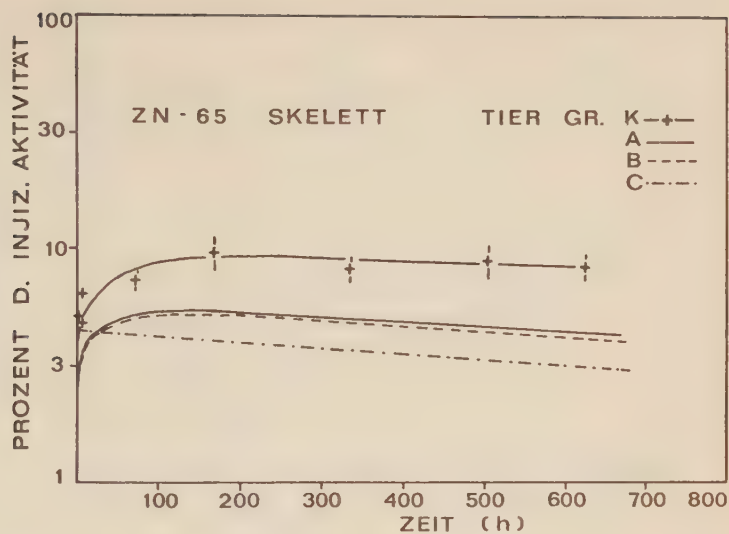


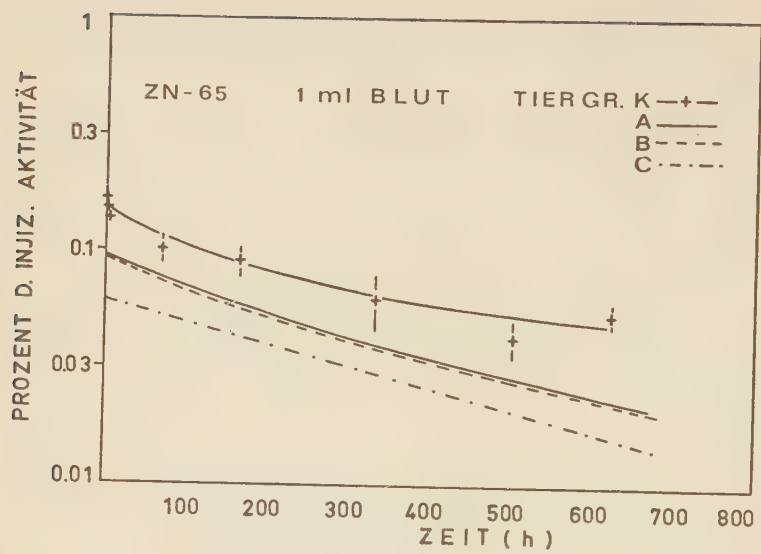


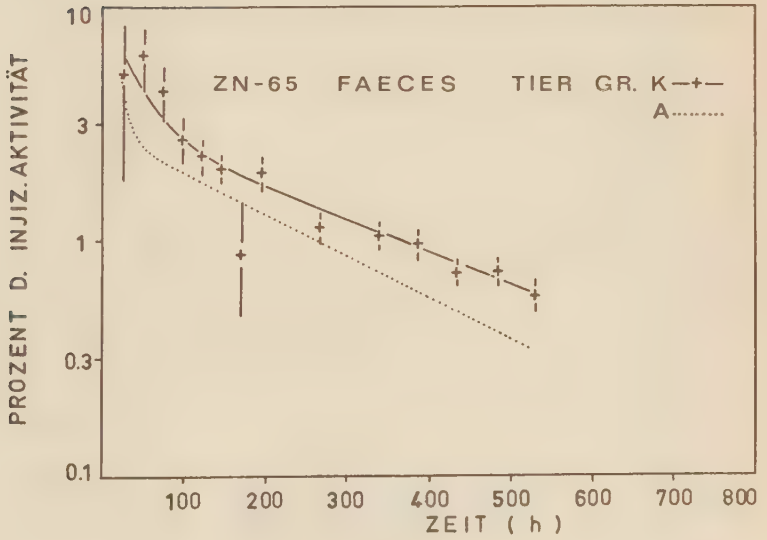
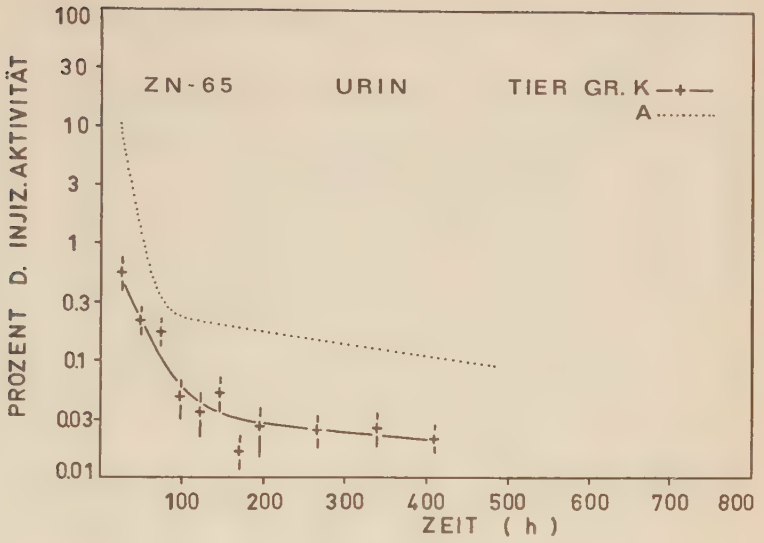


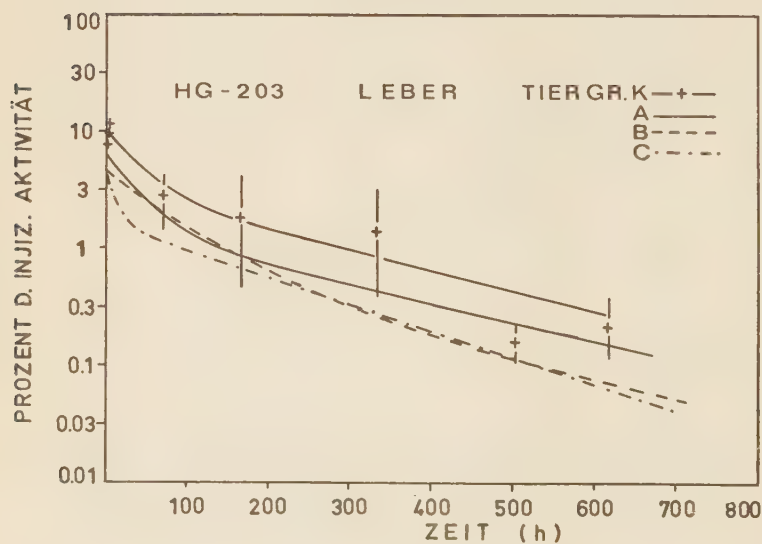
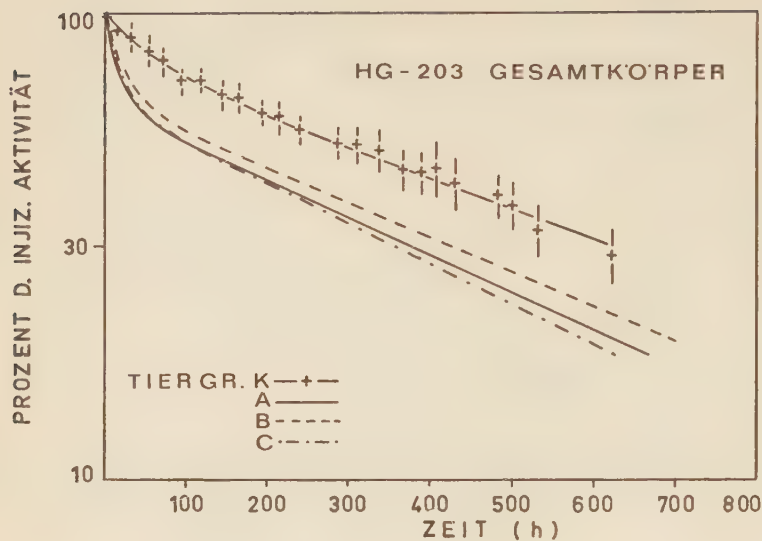


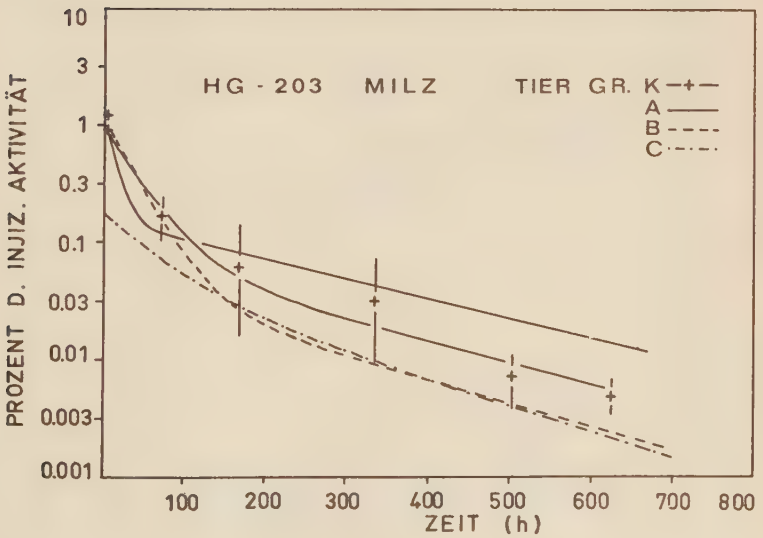
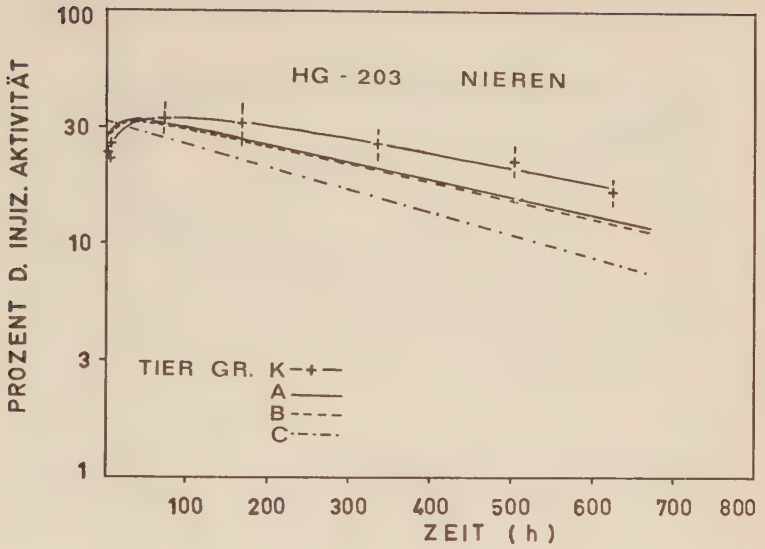


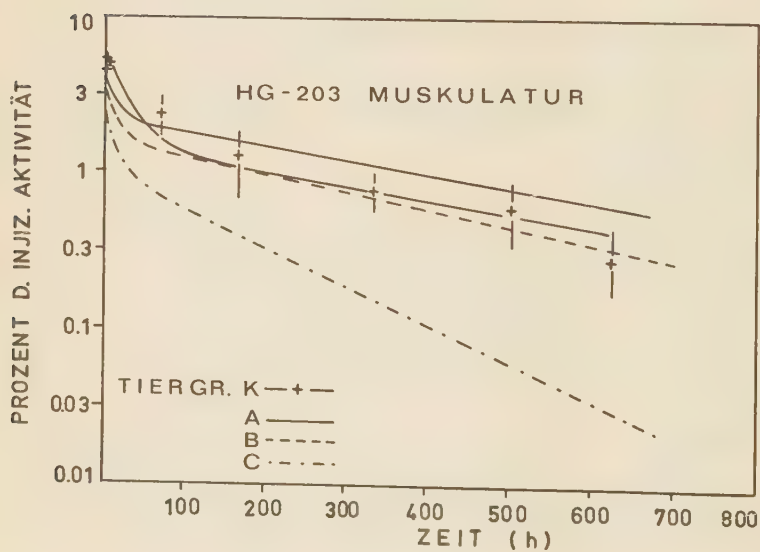
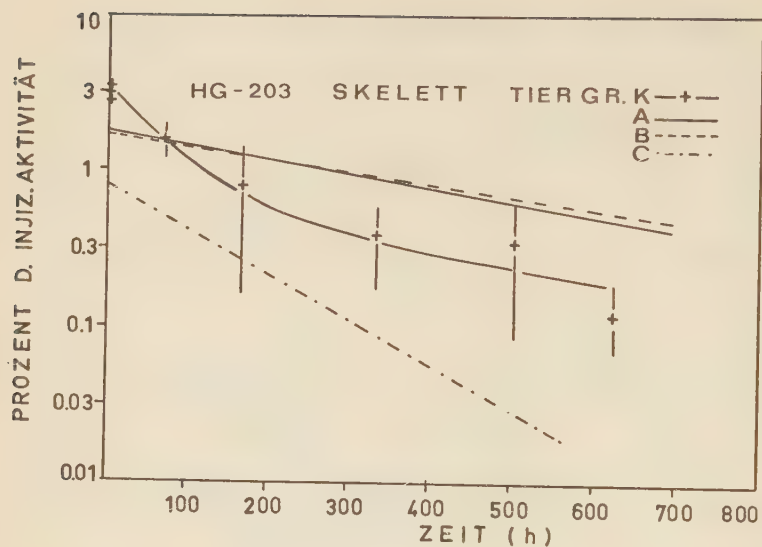


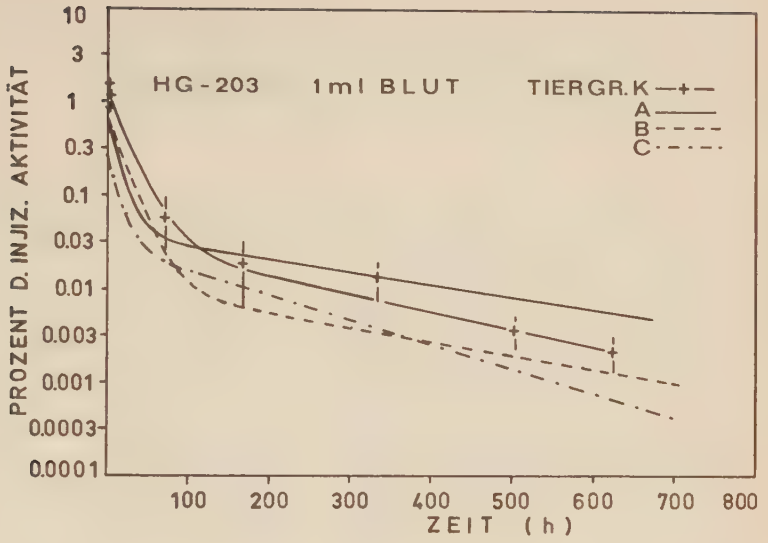


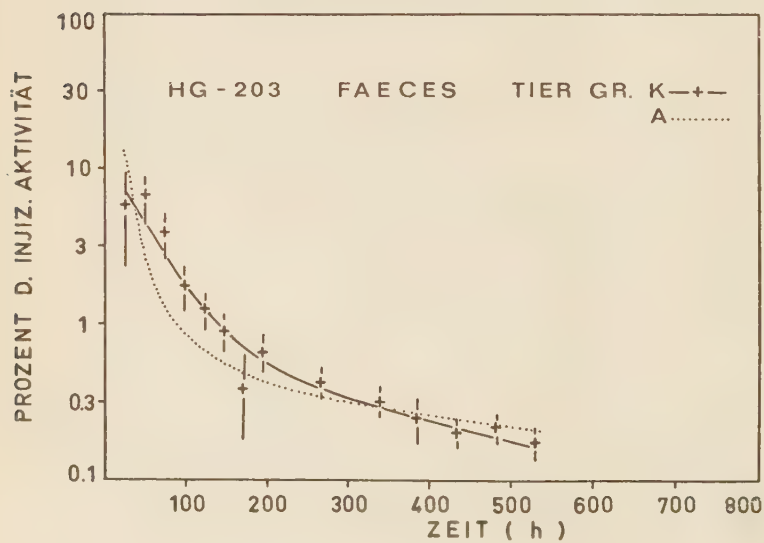
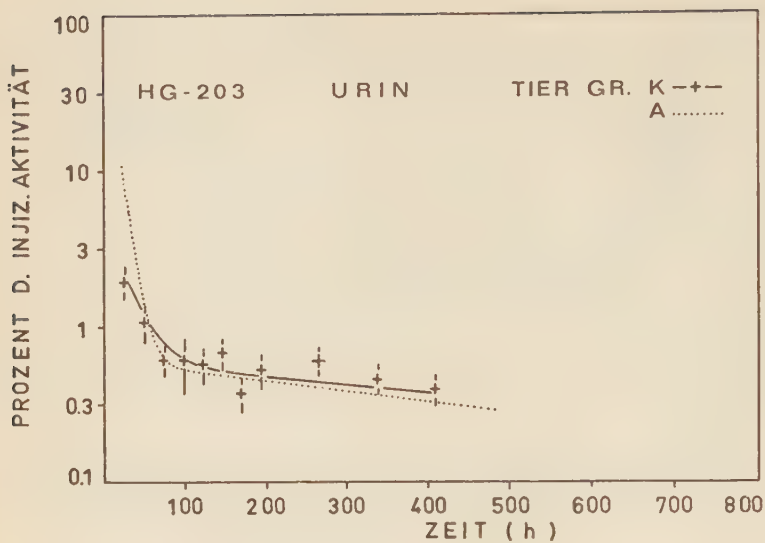












6.2 TABELLEN.

Tab. 2 : Selektionsfaktoren S und effektive Halbwertszeiten T von ^{57}Co für verschiedene Organe der Ratte. Q_1 , Q_2 und Q_3 beschreiben den prozentualen Anteil der Anfangswerte der einzelnen Komponenten am Selektionsfaktor des jeweiligen Organs.

Tiergr.		S(%)	Q_1	$T_1(\text{h})$	Q_2	$T_2(\text{h})$	Q_3	$T_3(\text{h})$
Gesamt- körper	K	100	6.2	489	20.7	27.7	73.1	4.62
	A	100	1.4	413	14.6	15.4	84.0	1.54
	B	100	1.7	439	14.3	17.3	84.0	2.77
	C	100	1.0	272	18.0	22.7	81.0	0.50
	D	100	1.2	465	8.0	24.8	90.9	1.98
Leber	K	6.89	20.2	427	79.8	32.2	-	-
	A	3.10	4.5	502	14.6	34.7	80.9	4.33
	B	3.10	4.8	462	14.5	34.7	80.7	4.33
	C	1.25	5.6	173	14.4	13.9	80.0	2.31
Niere	K	3.93	10.9	693	12.7	17.3	76.4	4.95
	A	1.14	5.3	866	10.5	69.3	84.2	4.56
	B	1.14	5.3	816	10.5	69.3	84.2	4.56
	C	0.89	22.6	231	77.4	69.3	-	-
Milz	K	0.05	36.2	693	63.8	17.3	-	-
	A	0.03	23.8	385	76.2	10.7	-	-
	B	0.03	27.0	408	73.0	11.6	-	-
	C	0.01	21.8	173	78.2	8.66	-	-
Skelett	K	1.71	17.9	779	82.1	4.95	-	-
	A	0.75	6.7	603	93.3	5.77	-	-
	B	0.75	6.9	578	93.1	5.77	-	-
	C	0.20	9.1	365	90.9	4.95	-	-
Musku- latur	K	2.76	13.8	770	86.2	7.70	-	-
	A	3.10	6.5	315	93.5	4.78	-	-
	B	3.14	7.6	330	92.4	4.78	-	-
	C	1.25	3.6	289	96.4	2.57	-	-
Blut 1 ml	K	0.19	1.6	462	8.9	31.5	89.5	2.67
	A	0.13	0.8	478	10.8	23.1	88.4	4.62
	B	0.13	0.8	492	10.8	23.1	88.4	4.62
	C	0.06	0.7	337	6.7	27.7	92.6	3.61

Tab. 3 : Selektionsfaktoren S und effektive Halbwertszeiten T von ^{65}Zn für verschiedene Organe der Ratte. Q_1 , Q_2 und Q_3 beschreiben den prozentualen Anteil der Anfangswerte der einzelnen Komponenten am Selektionsfaktor des jeweiligen Organs.

Tiergr.		S(%)	Q_1	T_1 (h)	Q_2	T_2 (h)	Q_3	T_3 (h)
Gesamt- körper	K	100	73.6	744	26.4	36.8	-	-
	A	100	43.6	684	21.0	66.4	35.4	5.17
	B	100	44.6	560	22.0	67.7	33.4	5.06
	C	100	32.2	486	24.2	45.5	43.6	4.87
	D	100	46.7	564	15.0	64.8	38.3	3.85
Leber	K	18.3	11.3	578	88.7	30.1	-	-
	A	16.4	14.8	279	85.2	28.8	-	-
	B	16.2	15.4	267	84.6	28.8	-	-
	C	4.69	31.5	223	68.5	113	-	-
Niere	K	3.22	19.3	282	80.7	23.3	-	-
	A	3.84	16.9	189	83.1	16.9	-	-
	B	3.82	16.5	191	83.5	16.9	-	-
	C	3.62	11.1	188	88.9	16.1	-	-
Milz	K	0.57	22.3	349	77.7	37.6	-	-
	A	0.66	43.2	176	56.8	13.2	-	-
	B	0.66	37.1	176	62.9	13.2	-	-
	C	0.47	52.5	159	47.5	17.3	-	-
Skelett	K	10.1	100	2311	-54.5	43.2	-45.5	1.84
	A	6.00	100	1386	-41.7	36.3	-58.3	2.31
	B	5.80	100	1260	-40.5	36.3	-59.5	2.31
	C	4.46	100	1191	-	-	-	-
Muskulatur	K	18.5	100	408	-51.9	69.3	-48.1	1.73
	A	14.5	100	396	-24.1	86.7	-75.9	6.93
	B	15.0	100	325	-23.3	85.6	-76.7	6.93
	C	15.5	100	239	-64.5	49.5	-35.5	5.46
Blut (1 ml)	K	0.15	47.8	1099	52.2	96.3	-	-
	A	0.10	42.1	630	57.9	154	-	-
	B	0.10	42.1	630	57.9	154	-	-
	C	0.06	100	325	-	-	-	-

Tab. 4 : Selektionsfaktoren S und effektive Halbwertszeiten T von ^{203}Hg für verschiedene Organe der Ratte. Q_1 , Q_2 und Q_3 beschreiben den prozentualen Anteil der Anfangswerte der einzelnen Komponenten am Selektionsfaktor des jeweiligen Organs.

Tiergr.		S(%)	Q_1	T_1 (h)	Q_2	T_2 (h)	Q_3	T_3 (h)
Gesamt - körper	K	100	81.4	458	18.6	40.8	-	-
	A	100	63.7	376	36.3	13.1	-	-
	B	100	66.3	407	33.7	13.9	-	-
	C	100	65.0	348	35.0	13.9	-	-
Leber	K	16.3	20.0	173	80.0	22.3	-	-
	A	6.25	22.4	197	77.6	28.0	-	-
	B	4.16	15.0	195	85.0	59.8	-	-
	C	4.71	34.2	132	65.8	8.66	-	-
Niere	K	47.3	100	438	-42.7	47.5	-47.3	0.58
	A	38.0	100	395	-10.5	53.3	-89.5	6.30
	B	38.2	100	379	-10.5	53.3	-89.5	6.30
	C	32.8	100	315	-	-	-	-
Milz	K	0.94	8.50	161	91.5	26.7	-	-
	A	1.22	12.6	180	87.4	8.66	-	-
	B	1.11	3.78	151	96.2	23.1	-	-
	C	0.18	26.1	144	73.9	40.8	-	-
Skelett	K	3.49	18.1	352	81.9	48.8	-	-
	A	1.95	100	347	-	-	-	-
	B	1.91	100	351	-	-	-	-
	C	0.81	100	104	-	-	-	-
Musku- latur	K	6.53	23.0	347	77.0	16.9	-	-
	A	4.20	52.4	343	47.6	8.66	-	-
	B	3.60	44.4	277	55.6	8.66	-	-
	C	2.44	42.6	126	57.4	9.63	-	-
Blut (1 ml)	K	1.18	2.74	160	97.2	15.2	-	-
	A	0.63	6.31	231	93.7	8.93	-	-
	B	0.60	1.80	204	98.2	13.9	-	-
	C	0.27	10.4	116	89.6	8.69	-	-

Tab. 5 : Für den Menschen aufgrund der Daten von Tab. 2 berechnete Dosiswerte (mrd/ μ Ci) für die einzelnen Tiergruppen K, A, B, C.

^{57}Co	Gesamt - körper	krit. Organ: Nieren	Gonaden
D_K	0.116	1.18	0.128
D_A	0.028	0.24	0.035
D_B	0.036	0.24	0.048
D_C	0.021	0.33	0.028

Tab. 6 : Für den Menschen aufgrund der Daten von Tab. 5 berechnete Dosisreduktionsfaktoren $R_A = 1 - \frac{D_A}{D_K}$, $R_B = 1 - \frac{D_B}{D_K}$, $R_C = 1 - \frac{D_C}{D_K}$.

^{57}Co	Gesamt - körper	krit. Organ: Nieren	Gonaden
R_A	0.76	0.80	0.73
R_B	0.69	0.80	0.63
R_C	0.82	0.72	0.78

Tab. 7 : Für den Menschen aufgrund der Daten von Tab. 3 berechnete Dosiswerte (mrd/ μ Ci) für die einzelnen Tiergruppen K, A, B, C.

^{65}Zn	Gesamt - körper	krit. Organ: Skelett	Gonaden
D_K	4.9	7.6	5.4
D_A	2.7	3.4	3.4
D_B	2.3	2.9	2.8
D_C	1.5	1.9	1.0

Tab. 8 : Für den Menschen aufgrund der Daten von Tab. 7 berechnete Dosisreduktionsfaktoren $R_A = 1 - \frac{D_A}{D_K}$, $R_B = 1 - \frac{D_B}{D_K}$, $R_C = 1 - \frac{D_C}{D_K}$.

^{65}Zn	Gesamt - körper	krit. Organ: Skelett	Gonaden
R_A	0.45	0.55	0.37
R_B	0.53	0.62	0.48
R_C	0.69	0.75	0.82

Tab. 9 : Für den Menschen aufgrund der Daten von Tab. 4 berechnete Dosiswerte (mrd/ μ Ci) für die einzelnen Tiergruppen K, A, B, C.

^{203}Hg	Gesamt - körper	krit. Organ : Nieren	Gonaden
D_K	3.0	244	2.4
D_A	1.9	180	1.3
D_B	2.2	174	1.8
D_C	1.8	140	1.6

Tab. 10 : Für den Menschen aufgrund der Daten von Tab. 9 berechnete Dosisreduktionsfaktoren $R_A = 1 - \frac{D_A}{D_K}$, $R_B = 1 - \frac{D_B}{D_K}$, $R_C = 1 - \frac{D_C}{D_K}$.

^{203}Hg	Gesamt - körper	krit. Organ Nieren	Gonaden
R_A	0.37	0.26	0.46
R_B	0.27	0.29	0.25
R_C	0.40	0.43	0.33

7. LITERATUR.

- (1) CATSCH, A., Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen. K.Thiemig, München, 1968
- (2) HEYL, E., Zum Wirkungsmechanismus von D- und L-Penicillamin: Molekularbiologische Untersuchungen mit L-Penicillamin als Aminosäure-analoge Verbindung. Diss. Frankfurt, 1968
- (3) WACKER, A., P.CHANDRA und E.HEYL, Zum Wirkungsmechanismus von D- und L-Penicillamin. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 16 (1966) 825-827
- (4) WACKER, A., W.HEYL, H.BÜEHL und H.-J.HOLTHOFF, Zum Wirkungsmechanismus der Antibiotica als Wuchsstoffe bei Tieren. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 5 (1955) 702-703
- (5) WACKER, A., W.HEYL, H.BÜEHL und H.-J.HOLTHOFF, Zum Wirkungsmechanismus der Antibiotica als Wuchsstoffe bei Tieren. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 6 (1956) 712-714
- (6) APOSHIAN, H.V. and M.M.APOSHIAN, N-Acetyl-DL-Penicillamine, a new oral protective agent against the effects of mercuric chloride. *J.Pharm.exp.Ther.* 126 (1959) 131-135
- (7) WALSHE, J.M., Wilson's disease -New oral therapy. *Lancet* 1 (1956) 25
- (8) WALSHE, J.M., Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Amer.J.Med.* 21 (1956) 487
- (9) WEINER, C., Morbus Wilson im Kindesalter. *Münch.Med.Wschr.* 106 (1964) 387-402
- (10) OSBORN, S.B. and J.M.WALSHE, Studies with radiocopper (^{64}Cu) in Wilson's disease: Dynamics of copper transport. *Clin.Sci.* 29 (1965) 575-581
- (11) GEBERT, P. und D.BIESOLD, Zur Früherkennung des Morbus Wilson. *Mnschr.f.Kinderheilk.* 113 (1965) 610-612
- (12) WERNER, T. und H.WEINMANN, Die hepatozerebrale Degeneration (Wilson'sche Krankheit), *Med.Klinik* 60 (1965) 1811-1817, 1856-1859
- (13) LANGE, J., Laboratoriumsdiagnostik des Morbus Wilson. *Dt.Med.Wschr.* 90 (1965) 1406-1407
- (14) METZ, G., I.PEVNY und J.METZ, Penicillin-Allergie - Penicillamin-Allergie. *Münch.med.Wschr.* 112 (1970) 1341-1348
- (15) JAFFE, I.A., Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulating rheumatoid factor. *Ann.rheum.Dis.* 22 (1963) 71-76
- (16) MATHIES, H. und H.GAEDICKE, Der Einfluß von Penicillamin auf den Rheumafaktor im in vitro-Versuch. *Klin.Wschr.* 45 (1967) 849-850
- (17) MATHIES, H.SCHÖTZ und M.SCHUH, Erfahrungen mit D-Penicillamin bei der chronischen Polyarthrit. *Med.Klinik* 65 (1970) 1929-1933
- (18) MATHIES, H., Die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit immunsuppressiven Substanzen. *Med.Mschr.* 25 (1971) 3-8

- (19) MIEHLKE, K. und I. KOHLHARDT, Über die immuno-depressorische Wirkung von D-Penicillamin in der Behandlung der progredient-chronischen Polyarthritis. *Zschr.f.Rheumaforsch.* 26 (1967)
- (20) MIEHLKE, K., I. KOHLHARDT und B. WIRTH, Vergleichende Untersuchungen über die immunodepressorische Wirkung von D-Penicillamin und Goldsalzen bei der chronischen progredienten Polyarthritis. *Zschr.f.Rheumaf.* 27 (1968)
- (21) MIEHLKE, K., J. KOHLHARDT, B. WIRTH und U. KAFARNIK, Zur Basistherapie der progredient chronischen Polyarthritis, *Ther.d.Gegenw.* 109 (1970) 1394-1410, 1577-1587, 1714-1726
- (22) KOHLHARDT, I. und K. MIEHLKE, D-Penicillamin - Ein Beitrag zur Therapie der progredient chronischen Polyarthritis, *Med.Welt* 19 (1968) 1130-1133
- (23) HAGEMANN, D. und R. FRANKL, Langzeitbehandlung der progredient chronischen Polyarthritis mit D-Penicillamin, *Med.Welt* 20 (1969) 1920-1923
- (24) KRÜGER, H. H., Die Langzeittherapie der Rheumatoiden Arthritis mit D-Penicillamin, *Verhandl.d.dt.Ges.f.Rheumatologie*, Bd. I, Steinkopff, Darmstadt, 1969
- (25) KRÜGER, H. H., Die kupferchelierende Wirkung von D-Penicillamin in der Langzeittherapie der progredient chronischen Polyarthritis, *Med.Klinik* 65 (1970) 650-652
- (26) RUIZ-TORRES, A., Wirkung der chronischen Penicillaminverabfolgung auf das Kollagen, *Verhandl.d.Dt.Ges.f.inn.Med.* 74, J.F.Bergmann, München, 1968, 597-600
- (27) ALEXANDER, M. und M. KLUDAS, Kollagensynthese-Hemmung durch D-Penicillamin bei chronisch aggressiver Hepatitis, *Münch.Med.Wschr.* 111 (1969) 847-850
- (28) WIONTZEK, H., Behandlung der chronisch aggressiven Hepatitis mit D-Penicillamin, *Med.Welt* 21 (1970) 1419-1423
- (29) LANGE, J., Laboratoriumsdiagnostik des Morbus Wilson, *Dt.Med.Wschr.* 90 (1965) 1406-1407
- (30) BÖNI, A., K. PAVELKA und M. KLUDAS, Behandlung der progressiven Sklerodermie mit D-Penicillamin (Metalcaptase), *Münch.Med.Wschr.* 111 (1969) 1580-1584
- (31) CRAWHALL, J. C., E. F. SCOWEN und R. W. E. WATTS, Effect of penicillamine on cystinuria, *Brit.med.J.* 1 (1963) 588-590
- (32) LANGE, J., K. FREUND und H. BÜEHL, Die Behandlung der Cystinurie mit D-Penicillamin, *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)* 17 (1967) 856-859
- (33) KOLLWITZ, A.-A. und M. KLUDAS, Eigene Erfahrungen mit der D-Penicillaminbehandlung bei Cystinurien mit Angabe von Methoden zur Cystinbestimmung im Harn, *D.Urologe* 7 (1968) 61-64
- (34) WENZL, H. und W. MAUERMAYER, Hereditäre Zystinurie mit Urolithiasis und ihre Behandlung mit d-Penicillamin, *Münch.Med.Wschr.* 111 (1969) 1243-1248

- (35) WENZL, H. und M. KLUDAS, Probleme während der D-Penicillamin-Behandlung von Patienten mit Zystinsteinen, *Münch. Med. Wschr.* 112 (1970) 2187-2190
- (36) BREMER, H. J., Die Cystinurie, Typen, Diagnostik und Behandlung, *Mtschr.f. Kinderheilk.* 117 (1969) 1-6
- (37) BÜEHL, H. und H. WIEMANN, D-Penicillamin-Effekte der Penicillo- und Penillosäure in vivo, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 17 (1967) 16-19
- (38) SCHÜBLER, H., Der Abbau der Penicillosäure und Penillosäure zu Penicillamin in vivo, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 17 (1967)
- (39) BÖHME, P. und A. CATSCH, Vergleichende Untersuchungen über die Dekorporationseffektivität von D-Penicillamin, Penicillosäure und Penillosäure, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 17 (1967) 19-22
- (40) LÊ, DU KHUONG, Distribution of Cobalt-60 in the rat as influenced by chelating agents, *Nature* 204 (1964) 696-697
- (41) SCHMAHL, K., Klinische Erfahrungen mit der inhalatorischen Zinknebel-Intoxikation, *Wehrmed. Mtschr.* (1971) Heft 8
- (42) APOSHIAN, H. V., Protection by D-Penicillamine against the lethal effects of mercuric chloride, *Science* 128 (1958) 93
- (43) APOSHIAN, H. V. and M. M. APOSHIAN, N-Acetylen-DL-Penicillamine, a new oral protective agent against the lethal effects of mercuric chloride, *J. Pharm. exp. Ther.* 126 (1959) 131-135
- (44) NIGROVIĆ, V., Der Einfluß von Chelatbildnern auf das Verhalten von Quecksilber im Organismus, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 13 (1963) 787-792
- (45) GÄRTNER, K., persönliche Mitteilung an Prof. Dr. A. Kaul (1967), zitiert: *Habil. FU-Berlin* (1969)
- (46) HAGEMANN, E. und G. SCHMIDT, *Ratte und Maus*, W. de Gruyter, Berlin 1960
- (47) EDVARDSSON, K. A., Case studies of elimination of radioactive contaminants observed at Studsvik between 1963 and 1970, in *Assessment of radioactive contamination in man*, IAEA, Vienna, 1972
- (48) CATSCH, A. und D. Kh. LÊ, Das Verhalten von Radiozink-Chelaten im Säugetierorganismus, *Strahlenther.* 130 (1966) 557
- (49) RAHOLA, T., T. HATTULA, A. KOROLAINEN and J. K. MIETTINEN, The biological half-time of inorganic mercury (Hg^{2+}) in man, *Lecture held at the 5th Medical Research Days in Helsinki, March 25-27, 1971 and abstract in Scand. J. clin. Lab. Invest.* 27 (1971), suppl. 116: 77
- (50) LOEVINGER, R. and M. BERMAN, A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides, *MIRD Pamphlet 1, J. nucl. Med. Supplement No. 1* (1968)
- (51) SNYDER, W. S., M. R. FORD, G. G. WARNER and H. L. Jr. FISHER, Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom, *MIRD Pamphlet 5, J. nucl. Med. Supplement No. 3* (1969)

- (52) DILLMAN, L.T., Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation, J.nucl.Med. Supplement No.2 (1969) and No.4 (1970)
- (53) ROEDLER, H.D., A.KAUL, W.BERNER, P.KOEPPE and D.GLAUBITT, Development of an extended formalism for internal dose calculation and for practical application to several biologically distributed radioelements, in Assessment of radioactive contamination in man, IAEA, Vienna, 1972
- (54) HELLER, H.J. und A.CATSCH, Einige physikalisch-chemische Überlegungen zur Dekorporation radioaktiver Metalle durch Komplexbildner, Strahlentherapie 109 (1959) 464-482
- (55) LENZ, G.R. and A.E.MARTELL, Metal chelates of some sulfur-containing amino acids, Biochemistry 3 (1964) 745-750
- (56) CATSCH, A., Zur Toxikologie der Diäthylentriaminpentaessigsäure, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.u.Pharmak. 246 (1964) 316-329
- (57) HARMUTH-HOENE, A.-E., Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner, Strahlentherapie 134 (1967) 110
- (58) CATSCH, A., A.-E.HARMUTH-HOENE, F.HAVLÍČEK and S.CARPY, Interaction between chelates and endogenous zinc, Symp.on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, Richland, Wash., 1967
- (59) BOHNE, F., Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner, Strahlentherapie 143 1 (1972) 106-112

Für die Anregung zur Bearbeitung des Themas sowie für die unermüdliche Unterstützung und Anleitung danke ich sehr herzlich Herrn Professor Dr. Alexander Kaul.

Großen Dank schulde ich ebenso Fräulein Ursula Haberland und Fräulein Gudrun Witzke, die mir bei den Messungen und Auswertungen wertvolle Hilfe geleistet haben.

Für die Dosisberechnung bedanke ich mich bei Herrn Diplom-Physiker Hans Detlev Roedler, für die Unterstützung bei den tierexperimentellen Untersuchungen bei Herrn Jürgen Franke und Fräulein Petra Bensch, und für die Computer-Programmaufstellung zur Berechnung der Radioaktivitäten bei Herrn cand.med. Paul Weskamp.

Inhalt

1. Die Bedeutung der Freiheit der Wissenschaft

2. Die Freiheit der Wissenschaft in der Weimarer Republik

3. Die Freiheit der Wissenschaft in der Gegenwart

4. Die Freiheit der Wissenschaft in der Zukunft

5. Die Freiheit der Wissenschaft in der Vergangenheit

6. Die Freiheit der Wissenschaft in der Gegenwart

7. Die Freiheit der Wissenschaft in der Zukunft

8. Die Freiheit der Wissenschaft in der Vergangenheit

9. Die Freiheit der Wissenschaft in der Gegenwart

10. Die Freiheit der Wissenschaft in der Zukunft

11. Die Freiheit der Wissenschaft in der Vergangenheit

12. Die Freiheit der Wissenschaft in der Gegenwart

13. Die Freiheit der Wissenschaft in der Zukunft

14. Die Freiheit der Wissenschaft in der Vergangenheit

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

